|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | PT-SOVE (J051151) |
| **МНН:** | софосбувир+велпатасвир |
| **Торговое название** | СОФОСБУВИР+ВЕЛПАТАСВИР |
| **Лекарственная форма:** | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение хронического гепатита С генотипов 1, 2, 3, 4, 5 и 6 у взрослых пациентов. |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CJ051151253 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 03 октября 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 20 сентября 2023 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc164609911)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc164609912)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc164609913)

[РЕЗЮМЕ 8](#_Toc164609914)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc164609915)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc164609916)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc164609917)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc164609918)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc164609919)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc164609920)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc164609921)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc164609922)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc164609923)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 14](#_Toc164609924)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 15](#_Toc164609925)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 17](#_Toc164609926)

[Список литературы 17](#_Toc164609927)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 18](#_Toc164609928)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 18](#_Toc164609929)

[2.1.1. Химическая формула 18](#_Toc164609930)

[2.1.2. Структурная формула 19](#_Toc164609931)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 19](#_Toc164609932)

[Велпатасвир проявляет стереоизомерию благодаря наличию 6 хиральных центров и синтезируется в виде единственного стереоизомера. 20](#_Toc164609933)

[2.2. Лекарственная форма 20](#_Toc164609934)

[2.2.1. Название лекарственной формы 20](#_Toc164609935)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 20](#_Toc164609936)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 20](#_Toc164609937)

[2.2.4 Форма выпуска 21](#_Toc164609938)

[2.3. Правила хранения и обращения 22](#_Toc164609939)

[2.3.1. Условия хранения 22](#_Toc164609940)

[2.3.2. Срок годности 22](#_Toc164609941)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 22](#_Toc164609942)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 22](#_Toc164609943)

[Введение и резюме 22](#_Toc164609944)

[3.1 Доклиническая фармакология 25](#_Toc164609945)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc164609946)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 26](#_Toc164609947)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 28](#_Toc164609948)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 30](#_Toc164609949)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 34](#_Toc164609950)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 34](#_Toc164609951)

[3.2.1. Всасывание 36](#_Toc164609952)

[3.2.2. Распределение 39](#_Toc164609953)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 39](#_Toc164609954)

[3.2.4. Метаболизм 41](#_Toc164609955)

[3.2.5. Выведение 46](#_Toc164609956)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 48](#_Toc164609957)

[3.3. Токсикологические исследования 51](#_Toc164609958)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 51](#_Toc164609959)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 51](#_Toc164609960)

[3.3.3. Генотоксичность 56](#_Toc164609961)

[3.3.4. Канцерогенность 56](#_Toc164609962)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 57](#_Toc164609963)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 57](#_Toc164609964)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 57](#_Toc164609965)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 58](#_Toc164609966)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 58](#_Toc164609967)

[3.3.6. Местная переносимость 58](#_Toc164609968)

[3.3.7. Токсикокинетика 59](#_Toc164609969)

[3.3.8. Прочие исследования 62](#_Toc164609970)

[3.3.8.1. Фототоксичность 62](#_Toc164609971)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 63](#_Toc164609972)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 63](#_Toc164609973)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 63](#_Toc164609974)

[Список литературы 64](#_Toc164609975)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 66](#_Toc164609976)

[Введение и резюме 66](#_Toc164609977)

[4.1. Фармакокинетика у человека 68](#_Toc164609978)

[4.2. Фармакодинамика у человека 78](#_Toc164609979)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 81](#_Toc164609980)

[4.3. Безопасность и эффективность 81](#_Toc164609981)

[4.3.1. Клиническая эффективность 81](#_Toc164609982)

[4.3.1.1 Вирусный гепатит С 88](#_Toc164609983)

[4.3.1.2. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов 88](#_Toc164609984)

[4.3.2. Клиническая безопасность 92](#_Toc164609985)

[4.3.2.1. Нежелательные явления 93](#_Toc164609986)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 94](#_Toc164609987)

[Список литературы 94](#_Toc164609988)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 95](#_Toc164609989)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 95](#_Toc164609990)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 98](#_Toc164609991)

[5.3. Инструкции для исследователя 100](#_Toc164609992)

[5.3.1. Показания к применению 100](#_Toc164609993)

[5.3.2. Противопоказания 100](#_Toc164609994)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 101](#_Toc164609995)

[5.3.4. Способ применения и дозы 102](#_Toc164609996)

[5.3.5. Побочное действие 104](#_Toc164609997)

[5.3.6. Передозировка 104](#_Toc164609998)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 105](#_Toc164609999)

[5.3.8. Особые указания 124](#_Toc164610000)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 127](#_Toc164610001)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 127](#_Toc164610002)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 128](#_Toc164610003)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 03 октября 2023 г. Брошюры исследователя по препарату PT-SOVE (МНН: софосбувир+велпатасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг + 100 мг (производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Эпклюза® (МНН: софосбувир+велпатасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг + 100 мг (производитель: Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия/Патеон Инк., Канада; владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания).

**Заявляемые показания:**

Лечение хронического гепатита С (ХГС) у взрослых и подростков от 12 лет и старше или с массой тела не менее 30 кг с инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под кривой зависимости «концентрация в плазме крови - время» |
| BCRP | Белок резистентности рака молочной железы |
| BCS | Биофармацевтическая классификационная система |
| BVDV | Вирус диареи крупного рогатого скота |
| CLp | средний плазменный клиренс |
| Cmax | Максимальная концентраци |
| EC50 | Полумаксимальная эффективная концентрация |
| F | Биодоступность |
| FDA | Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств |
| FMO | Флавинсодержащие ферменты монооксигеназы |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика |
| GT | Генотип |
| HEK293 | Клетки почки эмбриона человека |
| hERG | Ген специфичных калиевых каналов сердца человека |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования |
| ICH | Международный Совет по гармонизации GCP (Надлежащей клинической практики) |
| MATE1 | Белок множественной резистентности и выведения токсинов 1 |
| NOAEL | Уровень отсутствия наблюдаемого неблагоприятного воздействия |
| OAT | Транспортеры органических анионов |
| OATP | Полипептид, переносящий органические анионы |
| OCT | Транспортеры органических катионов |
| P-gp | Р-гликопротеин |
| RAV | Вариант, ассоциированный с резистентностью |
| RBV | Рибавирин |
| T1/2 | Период полувыведения из плазмы крови |
| TFV | Тенофовир |
| UGT | Уридинглюкуронозилтрансфераза |
| Vd | Объем распределения |
| Vdss | Объем распределения в равновесном состоянии |
| АО | Акционерное общество |
| АТХ | Анатомо-терапевтическая концентрация |
| БЭ | Биоэквивалентность |
| ВГВ | Вирусный гепатит В |
| ВГС | Вирусный гепатит С |
| ВИЧ | Вирус иммунодефицита человека |
| ВЭЖХ | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ВЭЖХ/МС/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией |
| ГТ | Генотип |
| ГЦК | Гепатоцеллюлярная карцинома |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДМСО | Диметилсульфоксид |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ЖНЛВП | Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИФН | Интерферон |
| КЖП | Канюлирование желчных протоков |
| КФД | Комбинация фиксированных доз |
| МНН | Международное непатентованное наименование |
| МНО | Международное нормализованное отношение |
| мтДНК | Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ПППД | Противовирусные препараты прямого действия |
| РБВ | Рибавирин |
| РНК | Рибонуклеиновая кислота |
| РФ | Российская Федерация |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| УВО | Устойчивый вирусологический ответ |
| ФК | Фармакокинетика |
| ХБП | Хроническая болезнь почек |
| ХВГС | Хронический вирусный гепатит С |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЦП | Цирроз печени |
| ЩФ | Щелочной фосфатазы |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 03-окт-2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

По последним оценкам, более 185 миллионов человек по всему миру инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), из которых более 350 000 умирают каждый год. По прогнозам, у одной трети тех пациентов, кто становится хронически инфицированным, развивается цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома. Несмотря на высокую распространенность болезни, большинство людей, инфицированных этим вирусом, не подозревают о своей инфекции. Кроме того, для многих из тех, кому был поставлен диагноз ВГС, лечение остается недоступным.

Комбинация софосбувир+велпатасвир сочетает два компонента с различными механизмами действия и неперекрывающимися профилями резистентности для воздействия на вирус гепатита С (ВГС) на различных стадиях жизненного цикла вируса.

Софосбувир является пангенотипическим ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B ВГС, которая необходима для репликации вируса. Софосбувир — нуклеотидное пролекарственное средство, которое подвергается внутриклеточному метаболизму, в процессе которого формируется фармакологически активный аналог уридин трифосфата (GS-461203), который с помощью NS5B полимеразы GS-461203 может встраиваться в РНК ВГС и действовать как обрыватель цепи. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является ни ингибитором ДНК- и РНК-полимераз человека, ни ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы.

Велпатасвир - ингибитор ВГС, нацеленный на белок NS5A ВГС, который необходим как для репликации РНК, так и для сборки вирионов ВГС. Селекция резистентности in vitro и исследования перекрестной резистентности указывают на то, что механизм действия велпатасвира состоит в действии, направленном на NS5A.

В России комбинация софосбувир+велпатасвир зарегистрирована и применяется в клинической практике с 2022.

Для изучения софосбувира+велпатасвира было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства софосбувира+велпатасвира.

В качестве первичных фармакодинамических исследований были проведены: исследования на гепатоцитах человека, доказывающие ингибирующую активность на полимеразу NS5B активной формы софосбувира, софосбувир продемонстрировал активность в отношении стабильных репликонов ВГС генотипов 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a, также были проведены исследования по развитию резистентности к софосбувиру *in vitro*.

Активность велпатасвира также оценивали в репликонах генотипов ВГС, при этом при самых высоких изученных концентрациях цитотоксичности не наблюдалось, исследования развития резистентности *in vitro* при применении велпатасвира, а также фенотипический анализ широкой панели замен, связанных с резистентностью к NS5.

Также были изучены аддитивные эффекты, противовирусный антагонизм и перекрестная резистентность комбинации софосбувира и велпатасвира в условиях *in vitro*

В качестве вторичных фармакодинамических исследований оценивали цитотоксичность софосбувира на клетках гепатокарциномы человека, аденокарциномы поджелудочной железы человека и метастатической карциномы предстательной железы человека. Также оценивалась митохондриальная токсичность и активность в отношении ДНК- и РНК-полимераз хозяина *in vitro.* Для софосбувира и его оснвного метаболита была изучена способность к связыванию с рецепторами *in vitro*.

Велпатасвир изучался на наличие противовирусной активности в отношении вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV), РСВ, ВГБ, ВИЧ-1, ротавируса человека, гриппа A и B и группы флавивирусов (включая вирус Западного Нила, вирус желтой лихорадки, вирус денге и вирус банзай). Цитотоксичность велпатасвира in vitro оценивали на 2 линиях клеток печени, клеточной линии рака предстательной железы, линии Т-лимфобластоидных клеток и здоровых клетках, полученных из легких. Также была проведена оценка способности к связыванию с рецепторами *in vitro*.

Также была изучена цитотоксичность *in vitro* на клеточных линиях репликонов генотипов 1b, 2a, 3a и 4a комбинации софосбувира и велпатасвира.

Клиническая разработка комбинации софосбувира и велпатасвира включала исследования I фазы применения препарата для лечения хронического гепатита С во время беременности, исследования II фазы применения комбинации софосбувира и велпатасвира среди пациентов с острым гепатитом С в течение 8 недель, исследования II фазы по изучению безопасности и эффективности софосбувира и велпатасвира у подростков и детей с хроническим ВГС, многочисленные исследования II фазы комбинации софосбувира и велпатасвира в фиксированных дозах у взрослых, инфицированных ВГС с трансплантацией печени, исследования II фазы комбинации софосбувира и велпатасвира у взрослых с хронической вирусной инфекцией гепатита С и терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. Многочисленные исследования III фазы комбинации софосбувира и велпатасвира среди пациентов с ВГС и присоединенной ВИЧ инфекцией, исследования III фазы эффективности и безопасности комбинации софосбувира и велпатасвира в фиксированных дозах в течение 12 недель у взрослых с хронической инфекцией ВГС и компенсированным циррозом печени. Исследования IV фазы софосбувира и велпатасвира у женщин в послеродовом периоде с расстройствами, связанными с употреблением опиоидов, и хронической инфекцией ВГС.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, абсолютная биодоступность велпатасвира у человека не была определена, биодоступность софосбувира составляет не менее 50 %. Одновременное применение велпатасвира с софосбувиром оказывает влияние на экспозицию софосбувира (примерно 2‑кратное увеличение). Прием комбинации с пищей у здоровых добровольцев увеличивает AUC софосбувира на 60 % и 78 % и незначительно снижает на 5 % и 12 % (Cmax) после приема пищи с умеренным и высоким содержанием жира, соответственно. Концентрация велпатасвира в плазме крови, достигнутая при применении комбинации после приема пищи с умеренным и высоким содержанием жира, увеличивалась на 34 % и 21 % (AUC) и 31 % и 5 % (Cmax), соответственно. Данные различия в экспозиции софосбувира и велпатасвира не являются клинически значимыми, поэтому препарат можно принимать независимо от приема пищи. Софосбувир и велпатасвир активно связываются (>95% и 99,8–99,7% соответственно) с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы существенно не меняется у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Софосбувир подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении в кишечнике и печени и имеет активный метаболит GS-461203 (не обнаруживается в плазме), образующийся в ходе нескольких стадий метаболизма и, в конечном счете, превращается в неактивный метаболит GS-331007.

Велпатасвир относительно стабилен при инкубации в микросомах или гепатоцитах человека. Период полувыведения у типичного пациента с ВГС составляет 19 ч для велпатасвира и 0,39 ч для софосбувира. Основными путями выведения софосбувира является моча, калл и выдыхаемый воздух. Для неактивного метаболита GS-331007 (78 % от принятой дозы) почечный клиренс является основным путем выведения, при этом значительная часть активно секретируется в почечных канальцах. Для велпатасвира основым путем выведения является кишечник: практически вся доза радиоактивно меченного препарата (94%) была обнаружена в кале по сравнению с 0,4% препарата, обнаруженного в моче.

В регистрационных исследованиях комбинации софосбувира и велпатасвира приняли участие в общей сложности 1990 пациентов с генотипами 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ВГС. Эффективность комбинации софосбувира+велтапасвира оценивали в 3 исследованиях III фазы (ASTRAL 1,2,3) у пациентов с генотипом ВГС 1-6 с компенсированным циррозом печени или без него, в одном исследовании III фазы (ASTRAL-4) у пациентов с генотипом ВГС 1-6 с декомпенсированным циррозом печени, в одном исследовании III фазы (ASTRAL-5) у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 с генотипом ВГС 1-6 и в одном исследовании II фазы (GS-US-342-4062) у пациентов с ВГС и тяжелой степенью почечной недостаточности, нуждающихся в диализе. В частности, в исследовании ASTRAL-1 устойчивый вирусологический ответ (УВО) отмечен у 99% пациентов, которые получали софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель. Анализ, проведенный в группе участников исследования ASTRAL-1, показал, что у пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир, наблюдалось значительное улучшение самочувствия во время лечения и после достижения УВО. Сопоставимые результаты были продемонстрированы и в группе пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС (исследование ASTRAL-5, n=106). Прием режима софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель обеспечивал простое, хорошо переносимое и высокоэффективное лечение для больных данной группы. Препарат продемонстрировал эффективность у широкого круга пациентов при большом диапазоне схем сопутствующей антиретровирусной терапии. Полученные данные позволяют использовать его у большинства пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, включая больных с предшествующим опытом лечения, а также компенсированным циррозом печени. Также комбинация софосбувир+велпатасвир в режиме 12 недель и в комбинации с рибавирином подтвердил свою эффективность у пациентов с декомпенсированным циррозом, для которых выбор терапевтических возможностей ограничен. Участники ASTRAL-4 (n=267, декомпенсированный цирроз класса B по Чайлд-Пью) получали данную терапию в сочетании с рибавирином или без него. Частота достижения УВО в группе, получавшей терапию с рибавирином, составила 94%, а без рибавирина 83% для 12 недель терапии и 86% для 24 недель.

Основываясь на клинических исследованиях и постмаркетинговом наблюдении наиболее частыми побочными реакциями (более 10%) была рвота (у детей в возрасте от 3 до 6 лет). Менее 1% пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир имели сыпь и ангионевротический отек. В постмаркетинговых исследованиях были отмечены случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца при применении препаратов, содержащих софосбувир, в комбинации с амиодароном, а также реактивация вируса гепатита С у пациентов с коинфекцией ВГБ/ВГС после лечения противовирусной терапией прямого действия.

PT-SOVE, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг + 100 мг - воспроизведенный препарат софосбувир+велпатасвир, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату препарату Эпклюза® (МНН: софосбувир+велпатасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг + 100 мг (производитель: Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия/Патеон Инк., Канада; владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата софосбувир+велпатасвир позволит снизить цену современной терапии вирусного гепатита С и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

**Софосбувир**

Пропанил-2-(*2S*)-2-[[[(*2R,3R,4R,5R*)-5-(2,4-диоксопиримидинил-1)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилоксоланил-2]метокси-феноксифосфорил]амино]пропаноат

**Велпатасвир**

Метил N*-[(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-[6-[(2S,5S)-1-[(2S)-2*-(метоксикарбониламино)-3- метилбутаноил]-5-метилпирролидинил-2]-21-окса-5,7 диазапентациклo[11.8.0.03,11.04,8.014,19]геникоза-1(13),2,4(8),5,9,11,14(19),15,17-ноненил-17]-1H-имидазолил-2]-4-(метоксиметил)пирролидинил-1]-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат

## 1.2. Международное непатентованное название

Софосбувир + велпатасвир

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – СОФОСБУВИР+ВЕЛПАТАСВИР

Внутреннее название продукта - PT-SOVE

Внутренний код продукта - J051151.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - софосбувир+велпатасвир

## 1.5. Фармакологическая группа

[Противовирусные препараты системного действия](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/j05.html). [Противовирусные препараты прямого действия](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/j05a.html). [Противовирусные препараты для лечения инфекций ВГС](https://classinform.ru/atc-classifikatcija/j05ap.html).

## 1.6. Код по АТХ

J05AP55

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Вирус гепатита С представляет собой покрытый оболочкой небольшой вирус с одноцепочечной нефрагментированной геномной (+)РНК около 9,6 КБ в длину. Генетическая последовательность была впервые охарактеризована в 1989. Он имеет очень изменчивый геном и множество генотипов и субгенотипов. Распространение генотипов и субгенотипов ВГС существенно различается в разных странах. Некоторые генотипы легче поддаются лечению и, таким образом, продолжительность терапии и рекомендуемые лекарственные препараты варьируются в зависимости от генотипа. По этой причине определение генотипа пациента важно для соответствующей адаптации терапии.

Вирус гепатита С (ВГС) представляет собой одноцепочечный РНК-вирус. У 60-80% пациентов он способен ускользать от врожденного и адаптивного иммунного надзора. Таким образом, он становится возбудителем хронического гепатита. Затем цитотоксические лимфоциты способствуют повреждению печени в попытке искоренить вирус. С другой стороны, сильная мультиспецифическая реакция Т-лимфоцитов против белков ВГС связана с клиренсом вируса. Функции CD4+ и CD8+ лимфоцитов важны для достижения этого результата. При хронической инфекции генетические факторы и факторы окружающей среды определяют прогрессирование воспаления и фиброза у отдельных пациентов. Из этих факторов наиболее устоявшимися являются возраст, пол, раса и употребление алкоголя. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы в основном ограничивается пациентами с циррозом печени [1–3]. Патогенез инфекции ВГС довольно сложен и регулируется иммунитетом хозяина, а также некоторыми метаболическими процессами, влияющими на функцию печени. В то время как в патогенном действии ВГС участвуют как врожденный, так и адаптивный иммунитет, а цитотоксические лимфоциты играют решающую роль в принятии решения об эрадикации или персистенции вирусных частиц. Кроме того, на персистенцию инфекции ВГС также влияют вирусные белки, изотипы ВГС и метаболизм в печени [4].

Одной изособенностей гепатита С является его бессимптомное течение на протяжении длительноговремени, что затрудняет его своевременную диагностику. Поскольку гепатит С в большинстве случаев протекает без выраженных симптомов, для его выявления среди условно здорового населения необходимо применение скрининговых программ. Стратегия скрининга зависит от особенностей эпидемиологии данной инфекции в конкретном регионе. В Российской Федерации контингенты, подлежащие обязательному обследования на гепатит С, определены санитарными правилами СП 3.1.3112-13 «Профилактика гепатита С». Как правило, с целью скрининга достаточно проведения обследования на наличие анти-ВГС, однако в ряде случаев при скрининге необходимо одновременное обследование на наличие антител и рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС. Это касается ситуаций, при которых важно выявить заболевание на раннем сроке, еще до появления антител (доноры крови и органов), или когда антитела могут не выявляться вовсе (лица с иммунодефицитом).

К группе повышенного риска относятся:  
- Беременные;  
- Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей;  
- Персонал медицинских организаций;  
- Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и лёгочной хирургии, гематологии;  
- Пациенты наркологических и кожно-венерологических кабинетов;  
- Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых;  
- Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита C;  
- Потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;  
- Лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;  
- Мужчины, практикующие секс с мужчинами;  
- Лица с большим количеством случайных половых партнеров;  
- Лица, сделавшие татуаж;  
- Лица, находящиеся в местах лишения свободы;  
- Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы;  
- Пациенты с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.);  
- Пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного  
клинико-лабораторного обследования) [5].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Решение о назначении противовирусной терапии (ПВТ) должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени (стадии заболевания), анализе наличия сопутствующих заболеваний, вероятности успеха и потенциальных рисках развития нежелательных эффектов, готовности пациента начать лечение. Причинная связь между заболеванием печени и инфекцией ВГС должна быть доказана. Перед началом ПВТ необходимо оценить тяжесть поражения печени (стадию заболевания) и базовые вирусологические параметры (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС). Особого внимания требует стадия цирроза печени (ЦП), поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа на противовирусное лечение у больных ЦП существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП. В связи с тем, что заболевание печени может прогрессировать у лиц с постоянно нормальным уровнем аланинаминотрасферазы (АлАТ), оценка тяжести поражения печени должна проводиться без учета этого показателя [6].

Современные рекомендации определяют лишь сроки начала ПВТ в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадии фиброза), а именно: можно или нельзя в настоящий момент времени отложить назначение ПВТ. Так, пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3-F4) показано незамедлительное начало ПВТ, пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) начало лечения весьма желательно. При менее выраженной степени фиброза показания к ПВТ определяются индивидуально [6].

Цель терапии – улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с ХГС (профилактика прогрессирования заболевания в цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)), которые могут быть достигнуты только при эрадикации вируса, что в клинической практике соответствует устойчивому вирусологическому ответу (УВО). Показателем элиминации вируса из организма является стойкое достижение неопределяемого уровня РНК вируса в крови, которое оценивают через 12 недель после окончания терапии (УВО) [6].

Для лечения ХВГС применяются противовирусные препараты прямого действия (ПППД). Те из них, которые входят в список ЖНЛВП, отмечаются знаком\*\*. ПППД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса. Второй корень названия ПППД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: «-превир» ***–*** NS3/NS4A, «-асвир» ***–*** NS5А, «-бувир» ***–*** NS5B. В таблице 1 представлены лекарственные средства и их компоненты, применяющиеся в РФ.

Выбор препаратов для лечения и длительность лечения зависят от стадии фиброза, наличия и класса ЦП, опыта предшествующей терапии ХВГС, наличия сопутствующих заболеваний (в частности, хронической болезни почек (ХБП)), некоторых препаратов сопутствующей терапии. В зависимости от эффективности при различных генотипах (ГТ) выделяют пангенотипные схемы (эффективны при всех ГТ вируса) и генотип-специфические (эффективны только при определенных ГТ ВГС) [6].

Препараты этой группы были одобрены американским регулятором (FDA), Европейским агентством лекарственных средств, а также зарегистрированы в РФ комбинированные препараты как: велпатасвир + софосбувир под торговым наименованием Эпклюза® в 2022 г., глекапревир + пибрентасвир под торговым наименованием Мавирет® в 2018 г., гразопревир + элбасвир под торговым наименованием Зепатир® в 2018 г., дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир под торговым наименованием Викейра Пак в 2015 г., ледипасвир + софосбувир под торговым наименованием Гарвони® в 2020 г. [7-11].

**Таблица 1-1.** Компоненты, входящие в состав лекарственных средств прямого противовирусного действия, и лекарственные средства прямого противовирусного действия, одобренные для применения в РФ.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ингибирующие NS3/4A** | **Ингибирующие NS5A** | **Ингибирующие NS5B** |
| - Глекапревир (ГЛЕ)а  - Гразопревир (ГРА)а  - Нарлапревир\*\* (НРВ\*\*)  - Паритапревир (ПТВ)а | - Велпатасвир (ВЕЛ)а  -Даклатасвир\*\* (ДАК\*\*)  - Ледипасвир (ЛЕД)а  - Омбитасвир (ОБВ)а  - Пибрентасвир (ПИБ)а  - Элбасвир (ЭЛБ)а | - Дасабувир (ДСВ)а  - Софосбувир\*\* (СОФ\*\*) |
| Фиксированные комбинированные ПППД:  - Велпатасвир + софосбувир\*\* (ВЕЛ+СОФ\*\*)  - Глекапревир + пибрентасвир\*\* (ГЛЕ+ПИБ\*\*)  - Гразопревир + элбасвир\*\* (ГРА+ЭЛБ\*\*)  - Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавирб\*\* (ДСВ; ОБВ+ПТВ/р\*\*)  - Ледипасвир + софосбувир (ЛЕД+СОФ) | | |
| **Примечание:**  а - входят в состав комбинированных препаратов;  б - ритонавир\*\* (РТВ\*\*) - фармакокинетический бустер, не обладает противовирусной активностью, используется с НРВ\*\* и ПТВ для увеличения их концентрации в крови. | | |

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Софосбувир + велпатасвир по результатам приоритетного рассмотрения был одобрен FDA 28 июня 2016 года [12]. Относится к группе фиксированных комбинированных противовирусных препаратов прямого действия. Софосбувир является ингибитором белка NS5B ВГС, который необходим для репликации вируса. Софосбувир имеет фармакологически активный метаболит (GS-461203), который встраивается в РНК ВГС и действует как терминатор цепи. Велпатасвир является ингибитором ВГС, который воздействует на неструктурный белок ВГС NS5A, необходимый для репликации РНК и для формирвоания вирионов ВГС [7].

Комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) и велпатасвира (100 мг) (далее – софосбувир+велпатасвир) можно рекомендовать на основании данных исследования фазы III в различных популяциях пациентов под общим названием ASTRAL (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, ASTRAL-4 и ASTRAL-5), в которых оценивали эффективность и безопасность софосбувир+велпатасвир в течение 12 и 24 недель терапии. Исследования ASTRAL продемонстрировали, что софосбувир+велпатасвир высокоэффективен при всех генотипах ВГС и на разных стадиях поражения печени может быть определен как пангенотипичный и панфибротичный режим терапии [13]. Исследование ASTRAL-1 включало пациентов, инфицированных 1, 2, 4, 5 или 6 генотипом ВГС, имеющих компенсированный цирроз печени (n=740, группа сосфосбувир+велпатасвир – 624 пациента, группа плацебо – 116). Первичной конечной точкой был устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания терапии. По результатам исследования частота УВО среди пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир, составила 99% (95% доверительный интервал от 98 до >99). Анализ, проведенный в группе участников исследования ASTRAL-1, показал, что у пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир, наблюдалось значительное улучшение самочувствия во время лечения и после достижения УВО [14]. Результаты, полученные в исследовании ASTRAL-2 и ASTRAL-3 демонстрируют высокую частоту вирусного ответа в ответ на лечние комбинацией софосбувир+велпатасвир пациентов с генотипом 2 ВГС (n=266) - 99% (95% доверительный интервал [ДИ] от 96 до 100) и с генотипом 3 ВГС (n=552) - 95% (95% ДИ от 92 до 98). Причем данные показатели превосходят значения УВО при стандартном лечении софосбувиром+рибавирином [15]. В исследовании ASTRAL-4 (n=267) лечение софосбувиром+велпатасвиром с рибавирином или без него в течение 12 недель и софосбувиром+велпатасвиром в течение 24 недель привело к высоким показателям УВО (более 83%) у пациентов с ВГС-инфекцией и декомпенсированным циррозом печени. При этом не было обнаружено существенных различий в показателях устойчивого вирусологического ответа между тремя исследовательскими группами [16]. Исследование ASTRAL-5 было посвященно особой группе пациентов с ВГС, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), включая пациентов с циррозом печени. Результаты продемонстрировали высокий УВО12 среди пациентов с ВГС (n=106). Причем среди пациентов с циррозом печени и ВИЧ-1 также был достигнут УВО12 [17]. Высокий УВО12 также был достигнут в другой группе пациентов с ВГС и терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа (клиническое исследование GS-US-342-4062) [18].

Профиль безопасности софосбувир+велпатасвир оценивался на основе 4 рандомизированных исследованиях и 2 открытых неконтролируемых клинических исследований 3 фазы с участием примерно 2000 пациентов с хроническим гепатитом С. По результам исследования ASTRAL-1 cерьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 15 пациентов (2%) в группе софосбувира и велпатасвира и ни у одного в группе плацебо. Гематологические нарушения возникали нечасто у пациентов, получавших софосбувир-велпатасвир (<1% пациентов) [14]. Наиболее частыми побочными эффектами в исследованиях в исследованиях 3 фазы ASTRAL-2 и ASTRAL-3, ASTRAL-4 были утомляемость, головная боль, тошнота и бессонница, стоит отметить, что нежелательные явления (НЯ), как правило, наиболее чаще встречались у пациентов, проходивших лечение по схемам, включающим рибавирин и типы НЯ соответсвовали известному профилю безопасности препарата рибавирин [15,16]. Двое пациентов в исследовании ASRTAL-5 прекратили лечение из-за нежелательных явлений, у двоих наблюдались серьезные нежелательные явления. Наиболее частыми нежелательными явлениями были утомляемость (25%), головная боль (13%), инфекция верхних дыхательных путей (8%) и артралгия (8%).

Таким образом, комбинация софосбувир+велпатасвир продемонстрировала хороший профиль безопасности во всех исследованиях клинических исследваниях ASTRAL, которые охватывали широкий спектр различных особенностей, типичных для пациентов, инфицированных ВГС.

Софосбувир + велпатасвир имеет большой опыт клинического применения, может использоваться в виде монотерапии и в комбинации с другими противовирусными препаратами. Благодаря высокой эффективности и безопасности, софосбувир+велпатасвир заслуженно занимает важную позицию среди препаратов, используемых в лечении хронического гепатита С генотипов 1, 2, 3, 4, 5 и 6 у взрослых пациентов.

PT-SOVE, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 + 100 мг, - воспроизведенный препарат софосбувира+велпатасвира, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату софосбувира+велпатасвира Эпклюза® (МНН: софосбувир+велпатасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400мг + 100мг (владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата PT-SOVE, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 400 мг + 100 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Эпклюза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг + 100 мг (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата софосбувира+велпатасвира позволит снизить цену современной терапии вирусного гепатита С.

## Ожидаемые показания к применению

Лечение хронического гепатита С у взрослых и подростков от 12 лет и старше или с массой тела не менее 30 кг с инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

## Список литературы

1. Kohla M, Bonacini M. Pathogenesis of hepatitis C virus infection. Minerva Gastroenterol Dietol. 2006 Jun;52(2):107-23. PMID: 16557183.
2. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. Geneva: World Health Organization; 2016 Apr. PMID: 27227200.
3. Querenghi F, Zoulim F. Le virus de l'hépatite C [Hepatitis C virus]. Rev Prat. 2000 May 15;50(10):1060-5. French. PMID: 10905089.
4. Irshad M, Mankotia DS, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2013 Nov 28;19(44):7896-909. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7896. PMID: 24307784; PMCID: PMC3848138.
5. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020  
   Nov; 73(5): 1170-1218
6. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М., 2013. С. 64.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Велпатасвир+Софосбувир <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=858350c5-1c66-4354-8b7e-3e4e27193311>
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Глекапревир + пибрентасвир <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5f41ee7b-4f3a-4b8f-aa39-d2aeb2a5385e>
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Гразопревир + элбасвир https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=414eadf6-c3e8-4db7-a5be-5cc04d5b57a8
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=70bc319a-a612-4ffe-b926-13553c726cbb>
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Ледипасвир + софосбувир <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=68769d34-99f9-4ab5-8c29-0e351035dc81>
12. Интернет-ресурс:<https://www.drugs.com/history/epclusa.html> [Дата обращения 18.04.2024]
13. Zignego AL, Monti M, Gragnani L. Sofosbuvir/Velpatasvir for the treatment of Hepatitis C Virus infection. Acta Biomed. 2018 Oct 8;89(3):321-331. doi: 10.23750/abm.v89i3.7718. PMID: 30333452; PMCID: PMC6502110
14. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26571066
15. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2608-17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26575258.
16. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, An D, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Brown RS Jr, Charlton M; ASTRAL-4 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med. 2015 Dec 31;373(27):2618-28. doi: 10.1056/NEJMoa1512614. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26569658
17. Wyles D, Bräu N, Kottilil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, Luetkemeyer A, Adeyemi O, Kim AY, Doehle B, Huang KC, Mogalian E, Osinusi A, McNally J, Brainard DM, McHutchison JG, Naggie S, Sulkowski M; ASTRAL-5 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. Clin Infect Dis. 2017 Jul 1;65(1):6-12. doi: 10.1093/cid/cix260. PMID: 28369210; PMCID: PMC6248627
18. EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_en.pdf>

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

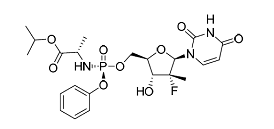
### 2.1.1. Химическая формула

C22H29FN3O9P – софосбувир

C49H54N8O8 – велпатасвир

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула софосбувира



**Молекулярная масса:** 529,45 г/моль.

**Рисунок 2-2.** Структурная формула велпатасвира

Изображение выглядит как зарисовка, диаграмма, белый

Автоматически созданное описание

**Молекулярная масса:** 883,0 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Софосбувир представляет собой негигроскопичное кристаллическое вещество от белого до почти белого цвета, слабо растворимое в воде (pH 1,2-7,7), свободно растворимое в этаноле и ацетоне, растворимое в 2-пропаноле и нерастворимое в гептане.

Софосбувир является хиральным веществом и обладает 6 стереогенными центрами. Софосбувир проявляет полиморфизм. Было обнаружено восемь полиморфных форм софосбувира, и производственный процесс неизменно приводит к получению софосбувира как наиболее термодинамически стабильной полиморфной формы, которая может содержать небольшое количество метастабильной формы, которая была определена как фармацевтически эквивалентная. Поэтому было сочтено приемлемым не контролировать наличие метастабильной формы в фармацевтической субстанции.

Велпатасвир представляет собой гигроскопичное твердое вещество от белого до коричневого или желтого цвета. Велпатасвир относится к классу 4 системы классификации биофармацевтических препаратов (BCS) (низкая растворимость в зависимости от дозы и низкая проницаемость) и обладает растворимостью, зависимой от pH; он растворим при pH 1,2, слабо растворим при pH 2 и практически нерастворим при pH > 5.

Велпатасвир проявляет стереоизомерию благодаря наличию 6 хиральных центров и синтезируется в виде единственного стереоизомера.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат PT-SOVE - планируется выпускать в единственной дозировке – 400 мг + 100 мг.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата PT-SOVE таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг+100 мг.

| **Для дозировки:** | **150 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* | |
| Софосбувир | 100,00 мг |
| Велпатасвир | 50,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | |
| Маннитол | 449,20 мг |
| Коповидон | 216,63 мг |
| Гипромелоза | 175,03 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 150,00 мг |
| Натрия хлорид | 150,00 мг |
| Лактозы моногидрат | 71,24 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 71,24 мг |
| Витамин Е полиэтиленгликольсукцинат | 25,00 мг |
| Магния стеарат | 22,52 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 16,67 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 5,00 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **1502,53 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 20,2 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый – 4,8 %.  (Спецификация фирмы-производителя) | 45,08 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **1547,61 мг** |
| **Примечание:**  \*макрогол с молекулярной массой 3350. | |

Препарат PT-SOVE, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Эпклюза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг + 100 мг (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания). Имеется незначительное отличие в составе пленочной оболочки (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата PT-SOVE (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Эпклюза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400мг+100 мг (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания) в дозировке 400мг+100 мг.

| **Компонент** | **PT-SOVE** | **Эпклюза ®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Софосбувир | 400,00 мг | 400,00 мг |
| Велпатасвир | 100,00 мг | 100,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Коповидон | мг | мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая | мг | мг |
| Кроскармеллоза натрия | мг | мг |
| Магния стеарат | мг | мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **мг** | **мг** |
| *Пленочная оболочка:* | | |
| Титана диоксид | мг | **-** |
| Опадрай II розовый 85F94644 — поливиниловый спирт | - | мг |
| Макрогол\* | - | мг |
| Тальк |  |  |
| Краситель железа оксид красный |  |  |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **мг** | **мг** |
| **Примечание:**  \*макрогол с молекулярной массой 3350 (USP, Ph. Eur. - макрогол 3350, JP – макрогол 4000). | | |  |

При предлагаемой дозировке 400 мг софосбувир имеет высокую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как это определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и низкую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс III по BCS.

При предложенной дозировке 100 мг велпатасвир имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и низкую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс IV по BCS.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400мг+ 100 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной.

По 28 или 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 4 или 3 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат PT-SOVE (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату софосбувира+велпатасвира Эпклюза® (МНН: софосбувир+велпатасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг + 100 мг (владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-SOVE были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата софосбувира+велпатасвира. Поскольку лекарственный препарат PT-SOVE является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения софосбувира+велпатасвира было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства софосбувира+велпатасвира.

Софосбувир+велпатасвир сочетает два противовирусных препарата прямого действия с различными механизмами и с неперекрывающимися профилями резистентности для воздействия на вирус гепатита С (ВГС) на различных стадиях жизненного цикла вируса. Софосбувир является пангенотипным ингибитором белка NS5B ВГС, который необходим для репликации вирусной РНК. Велпатасвир является ингибитором протеазы NS5A ВГС, которая необходима для репликации РНК, а также для формирования вирионов ВГС.

Профили всасывания, распределения, метаболизма и экскреции софосбувира и велпатасвира оценивались в доклинических исследованиях на экстрактах и клетках человека *in vitro*, а также в исследованиях *in vivo* на животных. Доклиническая оценка ФК софосбувира+велпатасвира в первую очередь основана на исследованиях, проведенных с отдельными препаратами.

После перорального введения софосбувира фармакологически активный меаболит GS-461203 был обнаружен в печени мышей в более высоких дозах. У собак софосбувир хорошо всасывался (Fa = 39,7 %) и подвергался активной экстракции печенью (74 % поглощенной дозы), что приводило к высоким (Cmax = 47,5 мкМ после введения в дозе 5 мг/кг) и стойким (t1/2 = 17,8 ч) уровням GS-461203 в печени. После перорального введения велпатасвира в виде раствора Cmax всасывания в плазме крови достигалась через 1,0, 1,3 и 3,3 часа у крыс, собак и макак, соответственно. Биодоступность велпатасвира при пероральном введении (%F) у этих видов варьировала от 25 до 30% при введении в виде раствора в изученных дозах. Связывание софосбувира с белками плазмы крови низкое (< 70%) и не зависит от концентрации в плазме крови собаки и человека. Софосбувир не стабилен в плазме крови мышей, крыс и кроликов, и связывание с белками плазмы крови в этих матрицах определено не было. Велпатасвир активно (> 99, %) связывается с белками плазмы крови у мышей, крыс, собак, макак, человека.



При пероральном введении [14С] софосбувира пигментированным и непигментированным крысам лекарственный материал быстро всасывается и активно распределяется в тканях. Велпатасвир активно распределяется с объемом распределения от 1,4 до 1,6 л/кг у крыс, собак и обезьян. После перорального введения [14С] велпатасвира мышам, а также пигментированным и непигментированным крысам он быстро распределялся в большинстве тканей, особенно в печени, при этом [14С] велпатасвира слабо проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей и гематотестикулярный барьер у мышей и крыс, являясь субстратом эффлюксных переносчиков. Доклинического изучения распределения комбинации софосбувир+велпатасвир не проводилось. Софосбувир является пролекарством и требует активации в гепатоцитах для образования фармакологически активного метаболита GS-461203. Основным путем внутриклеточного метаболизма софосбувира является гидролитическое расщепление изопропилового эфира под влиянием CatA и CES1. Софосбувир выводится с мочой, при этом степень извлечения радиоактивно меченного материала с мочой составляет 65,6%, 72% и 81% у мышей, крыс и собак, соответственно. У крыс с канюлированными желчными протоками 6% дозы выводится с желчью. По данным исследования *in vitro* скорость метаболизма велпатасвира в микросомах печени мышей, обезьян и человека является низкой (прогнозируемый Cl в печени < 0,17 – 0,98 л/ч/кг). Аналогичным образом, скорость его метаболизма была низкой и не могла быть определена в криоконсервированных гепатоцитах человека. Также ограниченное учатстие в метаболизме велпатасвира имеют изоферменты цитохрома р450 CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Большая часть радиоактивных метаболитов [14С] велпатасвира быстро выводилась из организма после перорального введения у всех 3 изученных видов. По прошествии 168 часов после перорального введения в среднем 95,9%, 96,9% и 93,6% введенной радиоактивности выводилось с калом у мышей CD-1, крыс и собак, соответственно, при этом менее 0,27% введенной радиоактивности выделялось у этих животных с мочой. Выведение велпатасвира в дозе 2 мг/кг после 30-минутной внутривенной винъекции с желчью и мочой изучалось у крыс Спраг- Доули с КЖП. У крыс в среднем 16% от общей дозы выводилось в виде неизмененного исходного препарата с желчью. В моче крыс было обнаружено лишь незначительное количество велпатасвира. Доклинических исследований выведения комбинации софосбувир+велпатасвир не проводилось.

Токсикологическая программа исследования софосбувира и велпатасвира включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость и др.).

Ислледования токсичности софосбувира при однократном введении были проведены на крысах. Софосбувир показал минимальную токсичность после перорального вваедения у крыс. Летальная доза превышает 1800 мг/кг, при этом средняя Cmax метаболита софосбувира GS-331007 составляет 15,0 (у самцов) и 15,2 (у самок) мкг/мл, а AUClast была равна 205 (у самцов) и 176 (у самок) мкг•ч/мл.

Исследования токсичности софосбувира при многократном пероральном введении проводились у мышей в течение 3 месяцев (уровень отсутствия наблюдаемого неблагоприятного воздействия (NOAEL) составила 100 мг/кг/сут у самцов и 300 мг/кг/сут у самок). Посмертные изменения, отмеченные при дозе 1000 мг/кг/сут (снижение масы тела у самок). У крыс исследования токсичности при многократном введении проводились до 6 месяцев (NOAEL составила 500 мг/кг/сут у животных обоего пола), причем повышение уровня глюкозы наблюдалось среди самок при дозе софосбувира 500 мг/кг/сут и понижение тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) у самцов при дозе - 100 мг/кг/сут. У собак обоего пола NOAEL составляет 100 мг/кг/сут при приеме софосбувира до 9 месяцев. Посмертные изменения отмечаются при дозе 500 мг/кг/сут в виде гиперемированной слизистой оболочки кишечника, при микроскопическом исследовании: кровоизлияние в слизистую оболочку тощей кишки, свернувшаяся кровь поверх слизистой оболочки дистального отдела кишечного тракта и умеренная вакуолизация миокарда. Причем при непродолжительном времени приема софосбувира в дозировке 1500 мг/кг/сут (в течение 7 дней) среди породы собак бигль отмечаются снижение массы тела (одинаково у обоего пола), раздражение ЖКТ, увеличение числа нейтрофилов (самцы), повышение уровеня щелочной фосфатазы в сыворотке крови(одинаково у обоего пола), повышение АСТ и билирубина (самцы) и повышение массы печени (в равном соотношении полов). При приеме софосбувира в дозировке 500 мг/кг/сут (в течение 28 дней) среди породы собак бигль отмечаются раздражение ЖКТ, снижение эритроцитарнов и понижение массы тела. Таким образом, потенциальными органами-мишенями софосбувира у собак выступают печень, желудочно-кишечный тракт, а также отмечаются незначительные гематологические изменения показателей эритроцитов/эритропоэза.

Исследования токсичности велпатасвира при многократном введении были изучены на мышах в течение 4 недель (NOAEL составила 1500 мг/кг/сутки у животных обоего пола), на крысах в течение 2 недель (NOAEL составила 200 мг/кг/сутки у животных обоего пола), причем заслуживающие внимания результаты отсутствовали. У собак обоего пола NOAEL составляет 100 мг/кг/сут при приеме софосбувира в течение 13 недель. Значимые иземенения при многократном введении велпатасвира были отмечены со стороны системы кроветворения (снижение лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов, абсолютного числа лимфоцитов, концентрации фибриногена и глобулинов, повышение уровня альбуминов). Исследования при многократном введении софйосбувира+велпатасвира не проводилось. В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности софосбувира и велпатасвира. Потенциал канцерогенности софосбувира оценивался в ходе 2-летних исследований на мышах и крысах. Софосбувир не считался канцерогенным при дозах до 200/600 (самцы/самки) мг/кг/сут у мышей и 750 мг/кг/сут у крыс.

В ходе 6-месячного исследования канцерогенности rasH2 на трансгенных мышах и 2-летнего исследования канцерогенности на крысах не было обнаружено канцерогенного действия велпатасвира.

Таким образом, софосбувир и велпатасвир не имеют совпадающих токсикологических профилей, и токсикологических опасений в связи с этой комбинацией, основанных на доступных доклинических данных, обнаружено не было. Токсикологических исследований комбинации софосбувира и велпатасвира не проводили, и они не требуются.

## 3.1 Доклиническая фармакология

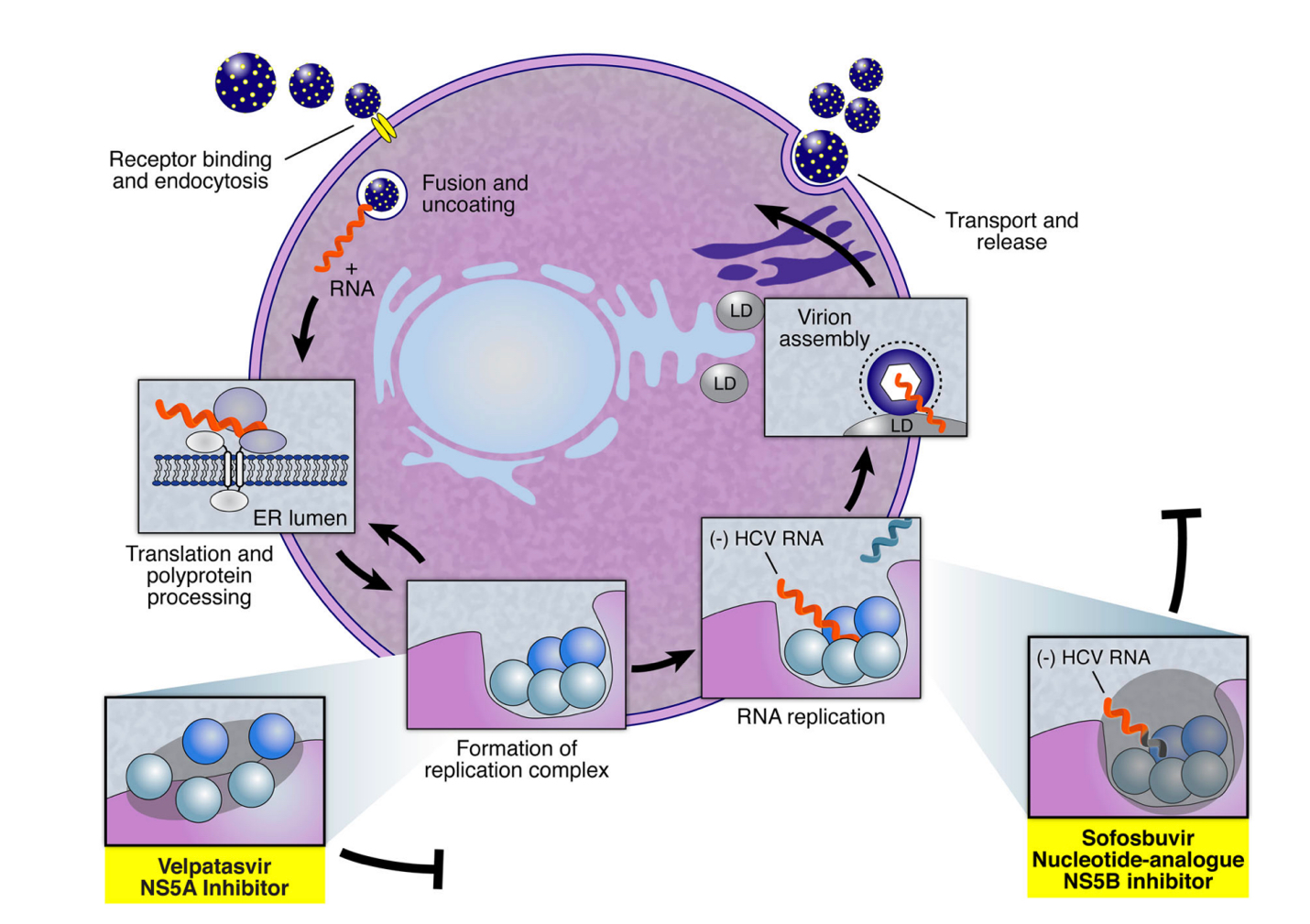
### 3.1.1. Механизм действия

Софосбувир является пангенотипичным ингибитором РНК-зависимой РНК полимеразы NS5B. Как аналог нуклеотида, он вызывает обрыв цепи во время репликации. Софосбувир преобразуется в фармакологически активный метаболит в гепатоцитах (GS-461203) и ингибирует активность РНК-зависимой РНК полимеразы, конкурируя с уридином, и блокирует синтез РНК, действуя как терминатор цепи. Софосбувир обладает пангенотипической активностью, принимая во внимание высокую сохранность католитического участка белка NS5B, является идеальной мишенью для лекарственной терапии. [1]. Велпатасвир представляет собой ингибитор неструктурного белка 5А (NS5A), обладающий пангенотипической активностью. NS5A — плейотропный белок, играет важную роль в репликации вируса ВГС и модуляции физиологии клетки-хозяина. Подавление его активности приводит к подавлению активности вируса гепатита С [2].

NS5A представляет собой цинк-металлопротеин, играющий важную роль в репликации вируса, росте клеток и обеспечении устойчивости к интерферону. NS5B относится к классу белков, закрепленных на хвосте. Его кристаллическая структура показала, что РНК-зависимая РНК полимераза имеет структуру "пальцев, ладони и большого пальца". Взаимодействия между субдоменами пальцев и большого пальца создают полностью окруженный каталитический центр, обеспечивающий синтез обеих цепей РНК ВГС. По этой причине РНК-зависимая РНК полимераза является привлекательной мишенью для новых препаратов против ВГС [2].

На рисунке 3-1 представлен механизм действия софосбувира и велпатасвира.

.



Таким образом, неструктурные белки 5A (NS5A) и 5B (NS5B) являются ключевыми факторами репликации вируса гепатита С (ВГС). Велпатасвир, ингибитор NS5A, добавляется в комбинацию с ингибитором NS5B софосбувиром, чтобы обеспечить максимальный эффект от противовирусной терапии прямого действия в одной таблетке [4].

Белок NS5A стал привлекательной мишенью для лечения хронической инфекции ВГС. Хотя NS5A не обладает ферментативной активностью, он важен для синтеза РНК и сборки вируса [5-7]. Велпатасвир продемонстрировал активность против всех 6 основных генотипов ВГС [8]. Таким образом, такая комбинация может повысить частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов, хронически инфицированных ВГС.

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

**Первичная фармакодинамика *in vitro***

Фармакологические свойства комбинации cофосбувира и велпатасвира *in vitro* оценивали в отношении полноразмерных или химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B и NS5A из лабораторных штаммов. Значения 50% эффективной концентрации (EC50) оценивали в отношении генотипов (GT) 1-6. Эффективность комбинации софосбувира и велпатасвира представлена в Таблице 3-1.

Присутствие 40% человеческой сыворотки не оказывало влияния на активность софосбувира, направленную против ВГС, однако снижало такую активность велпатасвира в 13 раз в отношении репликонов генотипа 1а ВГС. Оценка софосбувира в комбинации с велпатасвиром не выявила антагонистического эффекта в снижении концентрации РНК ВГС в клетках репликонов.

**Таблица 3-1.** Активность софосбувира и велпатасвира в отношении полноразмерных или химерных лабораторных репликонов.

| **Генотип репликонов** | **EC50 софосбувира, нМ\*** | **EC50 велпатасвира, нМa** |
| --- | --- | --- |
| 1a | 40 | 0,014 |
| 1b | 110 | 0,016 |
| 2a | 50 | 0,005-0,016\*\*\* |
| 2b | 15\*\* | 0,002-0,006\*\*\* |
| 3a | 50 | 0,004 |
| 4a | 40 | 0,009 |
| 4d | Н/П | 0,004 |
| 5a | 15\*\* | 0,021-0,054\*\*\*\* |
| 6a | 14\*\* | 0,006-0,009 |
| 6e | Н/П | 0,130\*\*\*\* |
| **Примечание:**  Н/Д = нет данных  \* Среднее значение из нескольких экспериментов с одним и тем же лабораторным репликоном.  \*\* Для тестирования использовали стабильные химерные репликоны 1b, несущие гены NS5B из генотипов 2b, 5a или 6a.  \*\*\* Данные из различных штаммов полноразмерных репликонов NS5A или химерных репликонов NS5A, несущих полноразмерные гены NS5A, которые содержат полиморфизмы L31 или M31.  \*\*\*\* Данные из химерного репликона NS5A, несущего аминокислоты NS5A 9-184. | | |

Присутствие 40% человеческой сыворотки не оказывало влияния на активность софосбувира, направленную против ВГС, однако снижало такую активность велпатасвира в 13 раз в отношении репликонов генотипа 1а ВГС. Оценка софосбувира в комбинации с велпатасвиром не выявила антагонистического эффекта в снижении концентрации РНК ВГС в клетках репликонов. Значения EC50 софосбувира и велпатасвира в сравнении с клиническими изолятами представлены в Таблице 3-2.

**Таблица 3-2/** Активность софосбувира и велпатасвира в отношении транзиторных репликонов, содержащих NS5A или NS5B, из клинических изолятов.

| **Генотип репликонов** | **Репликоны, содержащие NS5B, из клинических изолятов** | | **Репликоны, содержащие NS5А, из клинических изолятов** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Количество клинических изолятов** | **Медиана EC50 софосбувира, нМ (диапазон)** | **Количество клинических изолятов** | **Медиана EC50 велпатасвира, нМ (диапазон)** |
| 1a | 67 | 62 (29-128) | 23 | 0,019 (0,011-0,078) |
| 1b | 29 | 102 (45-170) | 34 | 0,012 (0,005-0,500) |
| 2a | 15 | 29 (14-81) | 8 | 0,011 (0,006-0,364) |
| 2b | Н/П | Н/П | 16 | 0,002 (0,0003-0,007) |
| 3a | 106 | Н/П | 38 | 0,005 (0,002-1,871) |
| 4a | Н/П | Н/П | 5 | 0,002 (0,001-0,004) |
| 4d | Н/П | Н/П | 7 | 0,007 (0,004-0,011) |
| 4r | Н/П | Н/П | 10 | 0,003 (0,002-0,006) |
| 5a | Н/П | Н/П | 42 | 0,005 (0,001-0,019) |
| 6a | Н/П | Н/П | 26 | 0,007 (0,0005-0,113) |
| 6e | Н/П | Н/П | 15 | 0,024 (0,005-0,433) |
| **Примечание:**  Н/Д = нет данных | | | | |

В гепатоцитах человека софосбувир преобразуется в активную форму уридинтрифосфата (GS-461203), который непосредственно ингибирует активность полимеразы NS5B в биохимическом анализе при значениях IC50 от 0,7 до 2,6 мкм.

Велпатасвир (GS-5816) ингибирует репликацию ВГС, взаимодействуя с белком NS5A. Ферментативная функция NS5A неизвестна, поэтому биохимически подтвердить ингибирование NS5A с помощью велпатасвира невозможно [9].

Репликоны ВГС со сниженной чувствительностью к софосбувиру были отобраны в культуре клеток для нескольких генотипов, включая 1b, 2a, 2в, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная чувствительность к софосбувиру ассоциировалась с первичной заменой S282T в NS5B всех исследованных генотипов репликонов ВГС. Сайт-направленный мутагенез подтвердил, что замена S282T в репликонах генотипов 1-6 ответственна за снижение в 2–18 раз чувствительности к софосбувиру и уменьшение способности вируса к репликации на 89- 99% по сравнению с ВГС дикого типа. В биохимических анализах способность активного трифосфата софосбувира (GS-461203) ингибировать рекомбинантную полимеразу NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующую замену S282T, была снижена по сравнению с его способностью ингибировать рекомбинантную полимеразу NS5B дикого типа, о чем свидетельствует увеличение 50 % ингибирующей концентрации (IC50) в 8,5-24 раза.

Отбор репликонов ВГС *in vitro* со сниженной чувствительностью к велпатасвиру был проведен в культуре клеток для нескольких генотипов, включая 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a. Варианты были отобраны в позициях NS5A, связанных с резистентностью 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 и 93. Вариантами, ассоциированными с резистентностью (RAV), отобранными в 2 или более генотипах, были F28S, L31I/V и Y93H. Сайт-направленный мутагенез известных RAV NS5A показал, что заменами, приводящими к > 100 кратному снижению чувствительности к велпатасвиру, являются M28G, A92K и Y93H/N/R/W в генотипе 1a, A92K в генотипе 1b, C92T и Y93H/N в генотипе 2b, Y93H в генотипе 3 и L31V и P32A/L/Q/R в генотипе 6. Ни одна из индивидуальных замен, изученных для генотипов 2а, 4а или 5а, не приводила к снижению чувствительности к велпатасвиру более чем в 100 раз. Комбинации этих вариантов часто демонстрировали большее снижение чувствительности к велпатасвиру, чем отдельные RAV [10].

**3.1.3.**Вторичная фармакодинамика

**Софосбувир**

***Цитотоксичность in vitro***

Цитотоксичность софосбувира оценивали на нескольких клеточных линиях. В двухклеточных линиях гепатокарциномы человека, Huh-7 и HepG2, концентрация софосбувира, которая приводила к 50% цитотоксичности (CC50), составляла 95,9 мкМ и 90,6 мкМ, соответственно. В клетках аденокарциномы поджелудочной железы человека (BxPC3), 2 линиях клеток Т-клеточного лейкоза человека (CEM и MT4) и клетках метастатической карциномы предстательной железы человека (PC-3) значения CC50 были выше, чем соответствующая самая высокая изученная концентрация SOF (89-200 мкМ) (PC-PSI-7977-09-0004 и PC-334-2005). В исследованиях с использованием GS-9851 (диастереомерная смесь SOF и GS-491241) значения CC50 для GS-9851 составляли > 50 мкМ (самая высокая изученная концентрация) в эритроидных и миелоидных клетках-предшественниках костного мозга человека (PC-PSI-7851-08-0022).

***Митохондриальная токсичность***

Софосбувир не вызывал митохондриальную токсичность в клеточных анализах, измеряющих истощение митохондриальной ДНК (мтДНК) или селективное истощение белка цитохром с-оксидазы. Софосбувир не изменял уровни мтДНК при концентрациях 50 мкМ и 100 мкМ в клетках HepG2 и CEM, соответственно (PC-334-2012, PC-PSI-7977-09-0007). Исследования митохондриального биогенеза показали, что софосбувир не оказывал влияния на экспрессию цитохром с-оксидазы в клетках PC-3 при самой высокой изученной концентрации (100 мкМ) (PC-334-2015). Аналогичным образом GS-9851 не показал ингибирования экспрессии цитохром с-оксидазы при 100 мкМ как в клеточных линиях HepG2, так и в PC-3 (PC-334-2015). Значение IC50 для активного метаболита GS-461203 при анализе на митохондриальную РНК-полимеразу и митохондриальную ДНК-полимеразу гамма было выше, чем самые высокие изученные концентрации (200 мкМ и 500 мкМ, соответственно) (PC-334-2013, PC-PSI-7851-09-0015).

***Активность в отношении полимераз хозяина***

GS-461203 был изучен *in vitro* на активность в отношении ДНК- и РНК-полимераз хозяина. Значение IC50 было выше самой высокой изученной концентрации (200 мкМ) в отношении ДНК-полимеразы альфа и бета человека (PC-334-2013, PC-PSI-7851-08-0029). Значения IC50 также были выше, чем самая высокая изученная концентрация (200 мкМ) в отношении человеческой РНК-полимеразы II (PC-334-2013, PC-PSI-7851-09-0015).

***Способность к связыванию с рецепторами in vitro***

Эффекты GS-9851 и основного метаболита GS-331007 были оценены с целью определения потенциальной нецелевой активности в отношении группы рецепторов, ферментов и ионных каналов. При 10 мкМ GS-9851 и GS-331007 не вызывали ингибирования или индукции какой-либо мишени более чем на 50 % (PC-PSI-7851-09-0004, PC-334-2026).

**Велпатасвир**

***Активность в отношении других вирусов***

Велпаиасвир был изучен на наличие противовирусной активности в отношении вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV), РСВ, ВГБ, ВИЧ-1, ротавируса человека, гриппа A и B и группы флавивирусов (включая вирус Западного Нила, вирус желтой лихорадки, вирус денге и вирус банзай). В отличие от противовирусной активности по отношению к ВГС, велпатасвир не проявляет селективной противовирусной активности против BVDV (родственного флавивируса) или против любого другого вируса, изученного в самой высокой из протестированных концентраций или в самой высокой концентрации без цитотоксичности.

***Цитотоксичность in vitro***

Цитотоксичность велпатасвира *in vitro* оценивали на 2 линиях клеток печени Huh-7 и HepG2, клеточной линии рака предстательной железы PC-3, линии Т-лимфобластоидных клеток MT-4 и здоровых клетках MRC-5, полученных из легких. После 5 дней непрерывного воздействия соединения значения CC50 для велпатасвира составляли > 44 444 нМ в 4 из 5 изученных клеточных линий и 4028 нМ в клетках PC-3. Эти значения давали индекс селективности от 270 000 до > 3 000 000 для ВГС генотипа 1, и, таким образом, можно сделать вывод, что велпатасвир обладает низкой клеточной цитотоксичностью.

***Способность к связыванию с рецепторами in vitro***

Была проведена оценка эффектов велпатасвира на стандартную панель рецепторов, ферментов и ионных каналов, чтобы определить потенциальную нецелевую активность. При концентрации 10 мкМ велпатасвира (дозированный из 10 мМ исходного раствора в ДМСО) не наблюдалось значимых реакций ни на одну из мишеней и отмечался лишь слабый или умеренный эффект (25-50 %) в радиолигандном анализе агонистов рецепторов мелатонина MT1 ((ML1A) (h); с использованием [125I]2-йодомелатонина) с 38% ингибированием связывания при 10 мкМ.

**Софосбувир+велпатасвир**

***Цитотоксичность in vitro***

При применении софосбувира или велтапасвира в качестве отдельных препаратов существенной цитотоксичности клеток не наблюдалось. Исследования комбинации софосбувира и велпатасвира *in vitro* были проведены на клеточных линиях репликонов генотипов 1b, 2a, 3a и 4a. Цитотоксичность количественно определяли по жизнеспособности клеток при максимальной концентрации софосбувира 320 нМ в сочетании с велпатасвиром при максимальной концентрации 0,064 нМ. Существенных изменений в жизнеспособности клеток не наблюдалось, а также нежелательных эффектов, связанных с ингибированием РНК- и ДНК-полимераз человека, и признаков митохондриальной токсичности. С учетом такого низкого потенциала нецелевой активности софосбувира и велпатасвира проведение дополнительных исследований фармакодинамики комбинации софосбувир+велпатасвир не требуется [11].

### 3.1.4. Фармакологическая безопасность

Фармакологические профили доклинической безопасности софосбувира (вводимого в виде GS-9851) и велпатасвира были охарактеризованы независимо друг от друга.

**Софосбувир**

***Исследования in vitro***

Потенциальное воздействие метаболитов софосбувира на сердечно-сосудистую систему оценивали на клетках HEK293. В анализах ингибирования hERG *in vitro* IC50 для метаболитов софосбувира GS-9851, GS-566500, GS-606965 и GS-331007 рассчитать не удалось, поскольку наблюдалось минимальное ингибирование тока hERG *in vitro* при концентрациях до 159 (300 мкМ), 123 (300 мкМ), 34 (100 мкМ) и 26 (100 мкМ) мкг/мл, соответственно, самых высоких изученных концентрациях (SA-PSI-7851-08-009, PC-PSI-7851-08-0023, PC-PSI-7851-08-0028, PC-PSI-7851-09-0001). Результаты представлены в Таблице 3-3.

**Таблица 3-3**. Влияние GS-9851 на результаты анализов ингибирования hERG.

| **Оцениваемая система органов** | **Тест-система** | **Способ применения** | **Доза (мкМ)** | **Число на группу** | **Результаты, заслуживающие внимания** | **Соответствие GLP\*** | **Номер исследования Гилеад** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сердечно-сосудистая система (ингибирование hERG) при воздействии GS-9851 | Клетки HEK293 | *In vitro* | 10, 300 | 3 клетки на концентрацию | Ингибирование на 0,6 % и 12,7 % при 10 и 300 мкМ, соответственно IC50 > 300 мкМ | Да | SA-PSI-7851-08-009\*\* |
| Сердечно-сосудистая система (ингибирование hERG) при воздействии метаболита GS-566500 | Клетки HEK293 | *In vitro* | 10, 100, 300 | 3 клетки на концентрацию | Ингибирование на 0,1 %, 1 % и 4,6 % при 10, 100 и 300 мкМ, соответственно IC50 > 300 мкМ | Нет | PC-PSI-7851-08-0023 |
| Сердечно-сосудистая система (ингибирование hERG) при воздействии метаболита GS-606965 | Клетки HEK293 | *In vitro* | 3, 10, 100 | 3 клетки при 3 и 100 мкМ, 5 клеток при 10 мкМ | Ингибирование на 0,2 %, 4,3 % и 3,7 % при 3, 10 и 100 мкМ, соответственно IC50 > 100 мкМ | Нет | PC-PSI-7851-08-0028 |
| Сердечно-сосудистая система (ингибирование hERG) при воздействии метаболита GS-331007 | Клетки HEK293 | *In vitro* | 10, 100 | 3 клетки на концентрацию | Ингибирование на 0,8 % и 0,6 % при 10 и 100 мкМ, соответственно IC50 > 100 мкМ | Нет | PC-PSI-7851-09-0001 |
| **Примечание:**  GLP = Надлежащая лабораторная практика;  HEK293 = клетки почки эмбриона человека;  hERG = ген специфичных калиевых каналов сердца человека  Конверсии: Софосбувир (SOF, GS-7977, PSI-7977) и GS-9851: 1 мкМ = 0,529 мкг/мл; GS-566500: 1 мкМ = 0,411 мкг/мл; GS-606965: 1 мкМ = 0,340 мкг/мл;  GS-331007: 1 мкМ = 0,260 мкг/мл  \* «Да» указывает на то, что исследование включает заявление о соответствии требованиям GLP.  \*\* Исследование проводилось с использованием смеси диастереомеров GS-9851. | | | | | | | |

***Исследования in vivo***

При изучении влияния метаболита софосбувира GS-9851 на ЦНС, сердечно-сосудистую и дыхательную системы не было получено данных, свидетельствующих о низком потенциале клинически значимых нежелательных эффектов. У крыс Спраг-Доули и собак породы бигль не наблюдалось нежелательных эффектов со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы или дыхательной системы при дозах до 1000 мг/кг (SA-PSI-7851-08-006, SA-PSI-7851-08-007, SA-PSI-7851-08-008). Влияния метаболита софосбувира GS-9851 на ЦНС, сердечно-сосудистую и дыхательную систему крыс, собак представлено в Таблице 3-4. Все исследования были проведены в соответствии с принципами GLP.

**Таблица 3-4.** Влияние GS-9851 на ЦНС, сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

| **Оцениваемая система органов** | **Вид, линия** | **Способ применения** | **Доза (мг/кг)** | **Пол и число на группу** | **Результаты, заслуживающие внимания** | **Соответствие GLP** | **Номер исследования Гилеад** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Центральная нервная система | Крысы Спраг-Доули | Перорально через желудочный зонд | 0, 100, 300, 1000 | 5 особи каждого пола на группу | Нет. NOEL 1000 мг/кг | Да | SA-PSI-7851-08-006 |
| Сердечно-сосудистая система | Собаки, бигль | Перорально в виде капсул | 0, 100, 300, 1000 | 3 животных каждого пола: схема латинского квадрата | Нет. NOAEL 1000 мг/кг | Да | SA-PSI-7851-08-007 |
| Дыхательная система | Крысы Спраг-Доули | Перорально через желудочный зонд | 0, 100, 300, 1000 | 5 особей каждого пола на группу | Нет. NOEL 1000 мг/кг | Да | SA-PSI-7851-08-008 |
| **Примечание:**  GLP - надлежащая лабораторная практика; HEK293 = клетки почки эмбриона человека; hERG = ген специфичных калиевых каналов сердца человека.  NOAEL - уровень отсутствия наблюдаемого неблагоприятного воздействия  «Да» указывает на то, что исследование включает заявление о соответствии требованиям GLP. | | | | | | | |

**Велпатасвир**

***Исследования in vitro***

Было проанализирвоано влияние велпатасивра на сердечно-сосудистую систему с помощью тест-системы клеток почек эмбриона человека (HEK293). Результаты продемонстрированы в Таблице 3-5. При дозе 6,5 мкМ имелось значение IC50 > 6,5 мкМ.

**Таблица 3-5.** Влияние велпатасвира на результаты анализов ингибирования hERG.

| **Оцениваемая система органов** | **Тест-система** | **Способ применения** | **Доза (мкМ)** | **Число на группу** | **Результаты, заслуживающие внимания** | **Соответствие GLP\*** | **Номер исследования Гилеад** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сердечно-сосудистая система (ингибирование hERG) | Клетки HEK29S | *In vitro* | 3, 6,5 | 3 клетки на концентрацию | IC50 > 6,5 мкМ | Да | PC-281-2006 |
| **Примечание:**  GLP = Надлежащая лабораторная практика; HEK293 = клетки почки эмбриона человека; hERG = ген специфичных калиевых каналов сердца человека  \* «Да» указывает на то, что исследование включает заявление о соответствии требованиям GLP. | | | | | | | |

***Исследования* *in vivo***

**Сердечно-сосудистая система**

В исследовании на собаках породы бигль перорально вводили велпатасвир (GS-5816) в дозах 0, 5, 20 и 100 мг/кг, при этом не наблюдалось влияния на качественные или количественные параметры ЭКГ или показатели гемодинамики. При изученных дозах ≤ 100 мг/кг средняя концентрация в плазме крови составила ≤ 1267 нг/мл по сравнению с клинической Cmax 259 нг/мл. В исследованиях влияния метаболита велпатасвира GS-5816 на ген специфичных калиевых каналов сердца человека (hERG) с участием клеток HEK была отмечена прогнозируемая IC50, составляющая > 6,5 мкМ (5,7 мкг/мл по сравнению с клинической Cmax 0,26 мкг/мл) [12].

**ЦНС**

Нейроповеденческих изменений, связанных с исследуемым препаратом, выявлено не было. Исследование было проведено путем введения крысам метаболита велпатасвира (GS-5816) в дозах 0, 20, 60 или 200 мг/кг. NOAEL для неврологической функции у крыс составляет 200 мг/кг. [12].

**Дыхательная система**

Влияния изучаемых препаратов на параметры дыхания (частота дыхания, дыхательный объем или минутный объем) не было обнаружено. NOAEL метаболита велпатасвира GS-5816 у крыс составляет 200 мг/кг [12].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Фармакокинетические исследования софосбувира и велпатасвира были изучены на экстрактах и клетках человека *in vitro*, а также в исследованиях *in vivo* на животных. Был проведен ряд исследований для определения профиля всасывания, распределения, метаболизма и выведения софосбувира и велпатасвира у различных доклинических видов. Доклиническая оценка ФК софосбувира и велпатасвира в первую очередь основана на исследованиях, проведенных с отдельными препаратами.

**Методы анализа**

***Софосбувир, велпатасвир***

Методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) использовались для изучения софосбувира, велпатасвира и их метаболитов в питательных средах, образцах плазмы крови, желчи и мочи во время ФК исследований. Эти методы не имели строгого соответствия рекомендациям GLP, но были оценены на предмет надлежащей селективности, чувствительности, линейности, а также внутрианалитической точности и прецизионности. Все биоаналитические методы токсикокинетических анализов в поддержку соответствующих GLP исследований безопасности софосбувира и велпатасвира, были валидированы. Метод ЖХ-МС/МС был использован для определения фармакокинетических параметров в токсикокинетических исследованиях. Параметры валидации включали селективность, чувствительность, линейность, извлечение, перенос, внутри- и межаналитическую прецизионность и точность, стабильность отбора проб, стабильность исходного раствора, целостность среды для инъекций, кратковременную стабильность матрицы, стабильность матрицы при замораживании/размораживании, долгосрочную стабильность матрицы и полноту разведения, воспроизводимость при повторном введении.

Были использованы следующие радиохимические вещества: [3H]GS-9851, [14C]SOF, [14C]VEL. Радиоактивность изотопов [3H] и [14C], в биологических образцах, включая среды для роста клеток, кровь, плазму крови, иссеченные ткани, биологические жидкости и ВЭЖХ-элюат, определяли методом жидкостного сцинтилляционного анализа.

ТРИзол использовали для выделения РНК, которую анализировали методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) для оценки влияния софосбувира и велпатасвира на уровни мРНК CYP [12].

***Велпатасвир***

Концентрации велпатасвира в образцах плазме крови, желчи и мочи определяли методом ЖХ/МС/МС (исследования не в соответствии с принципами GLP). Исследования ФК параметров проводили на мышах CD-1, крысах Спраг-Доули, новозеландских белых кроликах (NZW), собаках породы бигль и яванских макаках. Эти методы были оценены на предмет надлежащей селективности, чувствительности, линейности, а также внутрианалитической точности и прецизионности.

Параметры валидации включали селективность, чувствительность, линейность, извлечение, перенос, внутри- и межаналитическую прецизионность и точность, стабильность отбора проб, стабильность исходного раствора, целостность среды для инъекций, кратковременную стабильность матрицы, стабильность матрицы при замораживании/размораживании, долгосрочную стабильность матрицы и полноту разведения, воспроизводимость при повторном введении.

Аналитические методы, нижний предел количественного определения и степень извлечения в различных тест-системах приведены в Таблице 3-6 [13].

**Таблица 3-6.** Данные НПКО (нг/мл) и степень извлечения (%) велпатасвира у различных доклинических видов.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип исследования** | **Тест-система** | **Аналитическая методика** | **НПКО (нг/мл) и степень извлечения (%)** | **Номер исследования** |
| Частичная валидация метода | K2 ЭДТА, плазма крови мышей | ЖХ/МС/МС | 2,00  97,7\*)/103,1\*\*) | BA-281-2007 (8298450) |
| Валидация метода | K2 ЭДТА, плазма крови крыс | ЖХ/МС/МС | 2,00  93,0\*)/95,5\*\*) | BA-281-2002 (8259478) |
| Частичная валидация метода | K2 ЭДТА, плазма крови кроликов | ЖХ/МС/МС | 2,00  91,0\*)/100,0\*\*) | BA-281-2004 (8271133) |
| Валидация метода | K2 ЭДТА, плазма крови собак | ЖХ/МС/МС | 2,00  89,2\*)/97,4\*\*) | BA-281-2003 (8259479) |
| **Примечания:**  K2ЭДТА = этилендиаминтетрауксусная кислота калия; ЖХ/МС/МС = высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией;  VEL = велпатасвир  \*) общая степень извлечения для GS-5816 \*\*) извлечение внутреннего стандарта | | | | |

**Воспроизводимость**

Результаты анализов воспроизводимости образцов, проведенных в ходе токсикологических исследований на крысах и собаках, подтвердили повторяемость методов. Лишь 1 (23,5 %) из 36 повторно проанализированных образцов крыс (TX-281-2003) и 9 (30,6, 25,2, 26,3, 30,4, 23,3, 24,6, 31,6, 40,5, 20,4 %) из 53 образцов, взятых у собак (TX-281-2004) показали различие > 20 %. Таким образом, 97% образцов в исследовании на крысах и 83% в исследовании на собаках находились в пределах 20,0% и соответствовали критериям приемлемости: «Анализ воспроизводимости образцов (ISR) считался приемлемым, если по крайней мере две трети (округленные в большую сторону) повторных результатов и исходных результатов были пределах 20,0 %» [13].

**3.2.1. Всасывание**

**Софосбувир**

***Исследования всасывания in vitro***

Софосбувир был стабилен при инкубации в искусственном желудочном и кишечном соке (PC-PSI-7851-08-0012, PC-PSI-7977-09-0003). Софосбувир продемонстрировал частично насыщаемый эффлюксный транспорт с низкой прямой проницаемостью, которая увеличивалась по мере повышения концентрации при инкубации в различных концентрациях с монослоями клеток Caco-2 (AD-334-2003).

***Исследования однократного и многократного введения in vivo***

У грызунов введение GS-9851 приводило к быстрому появлению GS-331007 в плазме крови и печени. GS-9851 не был обнаружен у мышей или крыс сразу после введения (уже через 15 минут), что свидетельствует о быстрой конверсии в GS-331007 под влиянием эстеразы плазмы крови.

Фармакологически активный метаболит, GS-461203, эффективно образовывался в печени крыс, но не был обнаружен у мышей, которым вводили более низкие дозы (PC-PSI-7851-08-0017, PC-PSI-7851-08-0019). GS-461203 был обнаружен в печени мышей в ходе исследования микроядер после перорального введения в более высоких дозах (SA-PSI-7851-08-0005). У собак софосбувир хорошо всасывался (Fa = 39,7 %) и подвергался активной экстракции печенью (74 % поглощенной дозы), что приводило к высоким (Cmax = 47,5 мкМ после введения в дозе 5 мг/кг) и стойким (t1/2 = 17,8 ч) уровням GS-461203 в печени (AD-334-2011, AD-334-2012).

Токсикокинетические профили софосбувира, GS-9851 и отдельных метаболитов были изучены в плазме крови после перорального введения мышам, крысам, кроликам, собакам и обезьянам в ходе токсикологических исследований. Cmax и AUC контролируемых соединений обычно увеличивались пропорционально дозе. Не наблюдалось заметных половых различий в экспозиции (как правило, менее чем в 2 раза), равно как и признаков накопления после многократного введения препарата.

ФК отдельных метаболитов в плазме крови и печени изучали после 4 дней однократного ежедневного введения GS-9851 одной собаке или макаку. Преобладающие метаболиты GS-331007 и GS-566500 были обнаружены в печени обоих видов. Фармакологически активный трифосфат, GS-461203, эффективно образовывался в печени собак, но не был обнаружен у обезьян (PC-PSI-7851-08-0018).

Реузльтаты ФК метаболита софосбувира GS-9851 в плазме крови у крысы SD, мышей CD-1, собак породы бигль и яванских макаков представлены в Таблице 3-7 [14].

**Таблица 3-7.** ФК GS-9851 в плазме крови у крысы SD, мышей CD-1, собак породы бигль и яванских макаков.

| **Идентификационный номер исследования** | **Вид** | **N** | **Доза (мг/кг)** | **Путь введения** | **Испытуемое вещество** | **Cmax (нг/мл)** | **Tmax  (ч)** | **AUC (нг•ч/мл)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| PC-PSI-7851-08-0017 | Крыса | Самец 21 | 50 | Перорально | GS-331007 | 415 | 4,00 | 3131 |
| PC-PSI-7851-08-0019 | Мыши | Самец 21 | 50 | Перорально | GS-331007 | 2774 | 1,00 | 24453 |
| PC-PSI-7851-08-0018 | Собака | Самец 1 | 50 | Перорально | GS-331007 | 2604 | 6,00 | 31785 |
| PC-PSI-7851-08-0018 | Обезьяна | Самец 1 | 50 | Перорально | GS-331007 | 348,5 | 2,00 | 7379 |

**Велпатасвир**

Абсорбция велпатасвира *in vivo* была определена у мышей, крыс Спраг-Доули, новозеландских кроликов, собак породы бигль и яванских макаков после внутривенного и перорального введения. Исследования проницаемости *in vitro* были проведены в монослоях клеток Caco-2. Однако, согласно заявителю, значения проницаемости велпатасвира не могли быть надежно получены из-за низкой степени извлечения соединения и плохой воспроизводимости (данные не приведены).

Системный клиренс (CL) велпатасвира был низким у всех изученных видов и составлял менее 30% от печеночного кровотока. Велпатасвир имел обширное распределение, при этом значения Vss варьировали от 1,4 до 1,6 л/кг, Таблица 3-8.

**Таблица 3-8.** Средние фармакокинетические параметры велпатасвира в плазме крови после 30-минутной внутривенной инфузии велпатасвира крысам, кроликам, собакам и макакам.

| **Вид (доза\*))** | **AUC(0-∞)**  **(нМ•ч)** | **CL  (л/ч/кг)** | **Vss  (л/кг)** | **t1/2  (ч)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы Спраг-Доули (1 мг/кг) | 1320 ± 240 | 0,94 ± 0,19 | 1,61 ± 0,31 | 2,36 ± 0,26 |
| Новозеландский белый кролик (5 мг/кг) | 11800 ± 2560 | 0,44 ± 0,09 | 1,55 ± 0,22 | 5,05 ± 1,14 |
| Собака бигль (0,25 мг/кг) | 1010 ± 187 | 0,25 ±0,04 | 1,46 ± 0,43 | 5,51 ± 0,46 |
| Яванский макак (0,5 мг/кг) | 2080 ±705 | 0,30 ±0,09 | 1,58 ± 0,62 | 4,18 ± 3,65 |
| **Примечание:**  \*) в виде 30-минутной инфузии Данные представлены в виде среднего значения ± СО, n=3 (1 нМ VEL = 0,883 нг/мл) | | | | |

После перорального введения велпатасвира в виде раствора Cmax всасывания в плазме крови достигалась через 1,0, 1,3 и 3,3 часа у крыс, собак и макаков, соответственно. Биодоступность велпатасвира при пероральном введении (%F) у этих видов варьировалась от 25 до 30 % при введении в виде раствора в изученных дозах. Период полувыведения в зависимости от вида животного варьировался от 2,3 до 9,1 часа. Результаты представлены в Таблице 3-9 [15].

**Таблица 3-9.** Средние фармакокинетические параметры велпатасвира в плазме крови после перорального введения велпатасвира в растворе крысам Спраг-Доули, собакам породы бигль и яванским макакам.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид** | **Доза (мг/кг)** | **Tmax  (ч)** | **Cmax (нМ)** | **t1/2  (ч)** | **AUC(0-∞) (нМ•ч)** | **%F** |
| Крысы Спраг-Доули | 2,0 | 1,0 ± 0,0 | 116 ± 53 | 2,33 ± 0,38 | 709±478 | 27,7 ± 18,7 |
| Собаки бигль | 0,5 | 1,3 ± 0,6 | 71,3 ± 27,2 | 9,14 ± 5,11 | 585 ± 343 | 25,0 ± 12,9 |
| Яванский макак | 1,0 | 3,3 ± 1,2 | 157 ± 25 | 5,49 ± 0,20 | 1280 **±**123 | 29,7 ± 2,8 |
| **Примечание:**  Лекарственная форма содержала 5 % этанола, 55 % полиэтиленгликоля 400 и 40 % цитратного буфера (pH 2,2).  Данные представлены в виде среднего значения ± СО, n=3 (1 нМ велпатасвира = 0,883 нг/мл) | | | | | | |

**3.2.2. Распределение**

**Распределение в тканях**

***Софосбувир***

При оценке распределения [14С]-софосбувира после перорального введения пигментированным и непигментированным крысам было обнаружено, что материал быстро всасывался и активно распределялся в тканях. Самые высокие концентрации радиоактивности в тканях были обнаружены в желудочно-кишечном тракте, органах лимфатической системы и выделительной системы. Самые низкие концентрации общей радиоактивности наблюдались в ЦНС, костях, хрусталике глаза и белой жировой ткани. Выведение радиоактивности из тканей было почти полным в последней временной точке (через 144 или 168 часов после введения препарата), при этом большинство концентраций в тканях снижались до уровня ниже предела количественного определения к 48 часам после введения препарата. Не было получено доказательств специфического связывания софосбувира или его метаболитов с меланином у крыс [16].

***Велпатасвир***

Велпатасвир активно распределяется с объемом распределения от 1,4 до 1,6 л/кг у крыс, собак и обезьян (AD-281-2002, AD-281-2003, AD-281-2004).

После перорального введения [14C]велпатасвира мышам, а также пигментированным и непигментированным крысам лекарственный материал быстро распределялся в большинстве тканей, особенно в печени (AD-281-2021 и AD-281-2018). Хотя велпатасвир, вероятно, связывается с меланином, он быстро удаляется с пигментированной кожи. Низкие уровни радиоактивности были временно обнаружены в головном мозге мышей и в семенниках мышей и крыс, что позволяет предположить, что [14C]велпатасвир-радиоактивность слабо проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей и гематотестикулярный барьер у мышей и крыс, что согласуется с данными о том, что велпатасвир является субстратом эффлюксных переносчиков [16].

***Софосбувир+велпатасвир***

Доклинических исследований распределения комбинации софосбувир+велпатасвир не проводилось [16].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

**Софосбувир**

Связывание софосбувира с белками является низким (< 70%) и не зависит от концентрации в плазме крови собаки и человека. Софосбувир не демонстрирует стабильности в плазме крови мышей, крыс и кроликов, и связывание с белками плазмы крови в этих матрицах определено не было. Связывание метаболита софосбувира GS-331007 с белками было минимальным в плазме крови мышей, крыс, кроликов, собак и человека (< 10 %, PC PSI 7977 11 0001) [16].

**Велпатасвир**

Связывание велпатсвира с белками плазмы крови определяли у мышей CD-1, крыс Спраг-Доули, собак породы бигль, макак-резус, яванских макаков и человека *in vitro* путем равновесного диализа при концентрации велпатасвира в плазме крови 2 мкМ (AD-281-2037 и AD-281-2001). Связывание велпатасвира с белками плазмы крови человека также определяли *in vitro* методом равновесного диализа при различных концентрациях велпатасвира в плазме крови в диапазоне от 0,1 до 2 мкМ (AD-281-2029). Велпатасвир активно связывался с белками плазмы крови всех видов (> 99,5 % связывания) (Таблица 3-9). Заметного изменения связывания велпатасвира с белками плазмы крови человека с 0,1 до 2 мкМ велпатасвира (Cmax, наблюдаемая в клинических исследованиях: 259 нг/мл, или 0,293 мкМ) не наблюдалось [16].

**Таблица 3-10.** Связывание велпатасвира с белками плазмы крови у различных видов.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вид** | **Несвязанная (%)** | **Связано (%)** |
| Мыши CD-1 | < 0,1 | > 99,9 |
| Крысы Спраг-Доули | 0,22 ± 0,03 | 99,78 ± 0,03 |
| Собаки бигль | 0,19 ± 0,02 | 99,81 ± 0,02 |
| Яванский макак | 0,41 ± 0,07 | 99,59 ± 0,07 |
| Макаки-резусы | 0,28 ± 0,01 | 99,72 ± 0,01 |
| Человек | 0,30 ± 0,02 | 99,70 ± 0,02 |
| **Примечание:**  Начальная концентрация при инкубации составляла 2 мкМ.  Данные представлены в виде среднего значения ± СО по результатам 3-х определений | | |

**Распределение у беременных или кормящих животных**

***Софосбувир***

Радиоактивный [14C]-софосбувир хорошо всасывался и широко распределялся в тканях беременных, небеременных и родивших самок крыс после однократного перорального введения (SA-PSI-7977-11-0008). Радиоактивность лекарственного препарата слабо проникала через плаценту, обнаруживалась в околоплодных водах и всасывалась организмом плода. Низкие уровни радиоактивности лекарственного препарата были количественно определены в молоке, собранном у самок в послеродовом периоде. Относительно небольшое количество радиоактивности лекарственного препарата проникало в организм детенышей. Распределение в тканях у детенышей-сосунков было ограничено определяемыми уровнями только в печени и содержимом желудочно-кишечного тракта (SA-PSI-7977-11-0008) [16].

***Велпатасвир***

Радиоактивный изотов [14C]-велпатасвира, всасывался и активно распределялся в тканях материнской особи после однократного перорального введения [14C]-велпатасвира беременным крысам на 13-й или 18-й день гестации (AD-281-2031). [14C]-велпатасвир-радиоактивность не проникала через плаценту и не была обнаружена ни в крови, ни в туловище плода.

Токсикокинетические параметры велпатасвира определяли у беременных мышей (TX-281-2032), крыс (TX-281-2009, TX-281-2013) и кроликов (TX-281-2010, TX-281-2014). Экспозиция у беременных животных была такой же, как и у небеременных животных.

Экспозиция велпатасвира в плазме крови была обнаружена у новорожденных и увеличивалась более чем пропорционально повышению уровня дозы у материнской особи (TX-281-2027). Экспозиция велпатасвира в плазме крови материнской особи (AUC) была более чем в 20 раз выше, чем у детенышей [16].

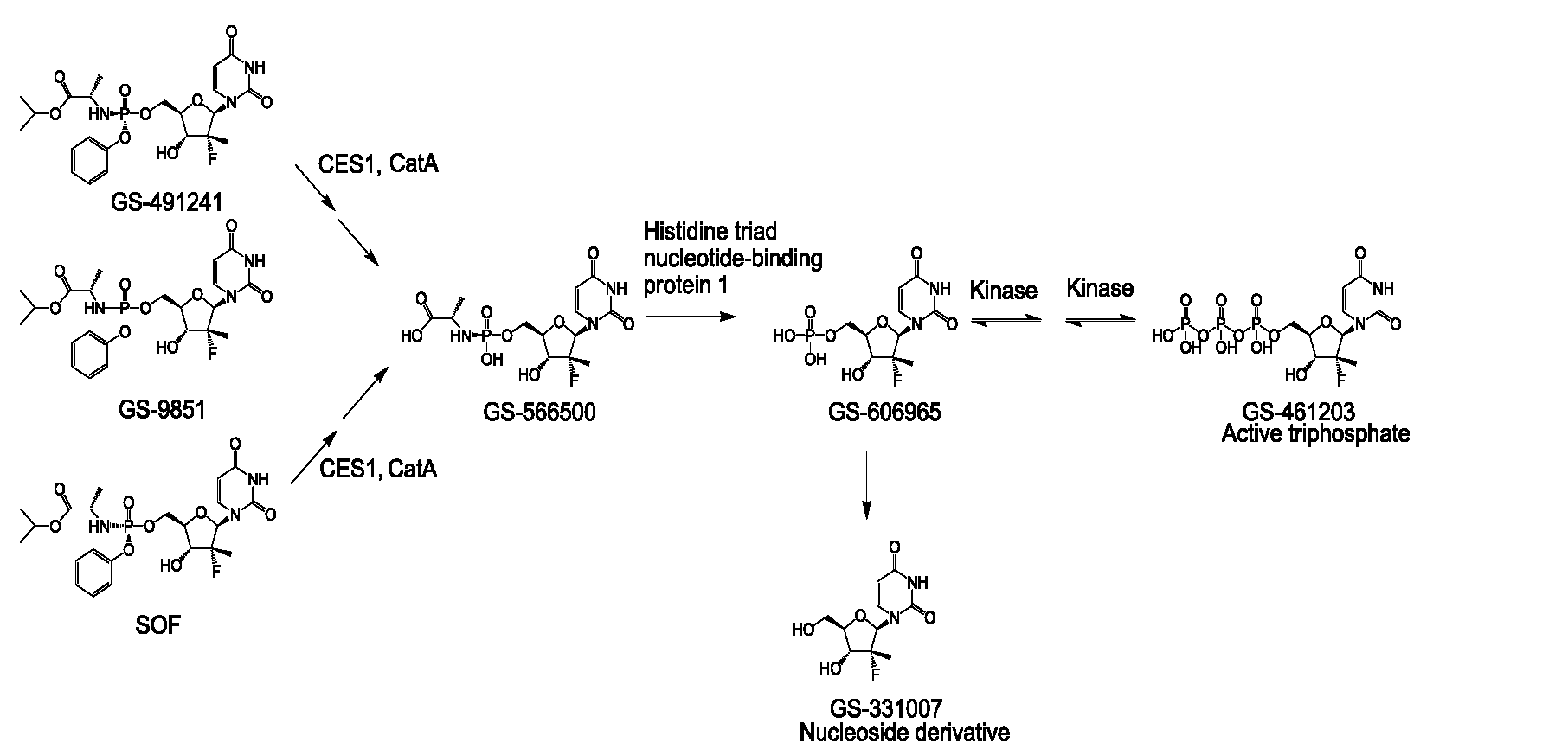
**3.2.4. Метаболизм**

**Софосбувир**

***Метаболизм у крыс, кроликов, собак и человека in vivo***

Софосбувир является нуклеотидным пролекарственным средством и требует активации в гепатоцитах для образования фармакологически активного трифосфатного метаболита (GS-461203). Софосбувир эффективно метаболизируется до активного метаболита-аналога трифосфата, GS-461203, в первичных гепатоцитах человека после 2-часовой импульсной инкубации (Рисунок 3-2). Явных различий по полу в максимальном количестве образующегося трифосфата обнаружено не было (AD-334-2017). Первым этапом внутриклеточной активации софосбувира является гидролитическое расщепление изопропилового эфира такими ферментами, как катепсин А (CatA) и карбоксилэстераза 1 (CES1). Гидролиз сложного эфира приводит к выделению изопропанола и метастабильного промежуточного продукта, который химически разлагается с выделением фенола и промежуточного метаболита GS-566500. Последующее расщепление фосфорамидатной связи, катализируемое связывающим белком 1 с гистидиновыми триадами (HINT1), приводит к высвобождению эндогенной аминокислоты аланина и GS-606965 (AD-334-2018). Две последовательные стадии фосфорилирования, катализируемые нуклеотидкиназами уридинмонофосфат-цитидинмонофосфаткиназой (UMP-CMP) и нуклеозиддифосфаткиназой (NDPK), приводят к образованию фармакологически активного трифосфатного метаболита GS-461203 (AD-334-2019) [17].

**Рисунок 3-2.** Внутриклеточные пути метаболизма софосбувира, GS-9851 и GS-491241.



Софосбувир стабилен в плазме крови у видов, не относящихся к грызунам, и крайне нестабилен в субклеточных фракциях печени. Наличие высокой активности эстеразы в плазме крови у некоторых видов грызунов приводит к быстрому метаболизму в плазме и крови мышей и крыс. Изомерная конверсия между софосбувиром и GS-491241 в плазме крови крыс, собак и человека, а также в моче человека не обнаруживалась. Основным путем внутриклеточного метаболизма софосбувира является гидролитическое расщепление изопропилового эфира под влиянием CatA и CES1. Пути, включающие изоферменты CYP, флавинсодержащие ферменты монооксигеназы (FMO) или уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGTS) не являются важными факторами при распределении софосбувира, исходя из исследований софосбувира и его метаболитов, GS-566500, GS-606965 и GS-331007, в микросомах печени человека, инкубированных в разных условиях. GS-7977 и GS-331007 не являлись субстратами для рекомбинантных изоферментов цитохрома р450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 (AD-334-2015). Предполагаемые пути биотрансформации софосбувира продемонстрирвоаны на Рисунке 3-3 [17].

**Рисунок 3-3.** Предполагаемые пути биотрансформации софосбувира.

Изображение выглядит как текст, диаграмма, шаблон

Автоматически созданное описание

**Велпатасвир**

Скорость метаболизма велпатасвира *in vitro* в микросомах печени мышей, обезьян и человека была низкой (прогнозируемый Cl в печени < 0,17 – 0,98 л/ч/кг). Аналогичным образом, скорость его метаболизма была низкой и не могла быть определена в криоконсервированных гепатоцитах человека. Значимый метаболический обмен велпатасвира при участии CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 отсутствовал, а также наблюдался медленный метаболический обмен велпатасвира при участии CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4, Таблица 3-11 [17].

**Таблица 3-11.** Скорость метаболизма велпатасвира при участии основного человеческого цитохрома P450.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Соединение** | **CYP1A2** | **CYP2B6** | **CYP2C8** | **CYP2C9** | **CYP2C19** | **CYP2D6** | **CYP3A4** |
| Велпатасвир | < 0,12 | 0,13 | 1,26 | < 0,47 | < 0,12 | < 0,23 | 2,09 |
| (% положительный контроль) | (< 0,8 %) | (6,6 %) | (5,5 %) | (< 2,2 %) | (< 12 %) | (< 1,0 %) | (18 %) |

(AD 281-2007)

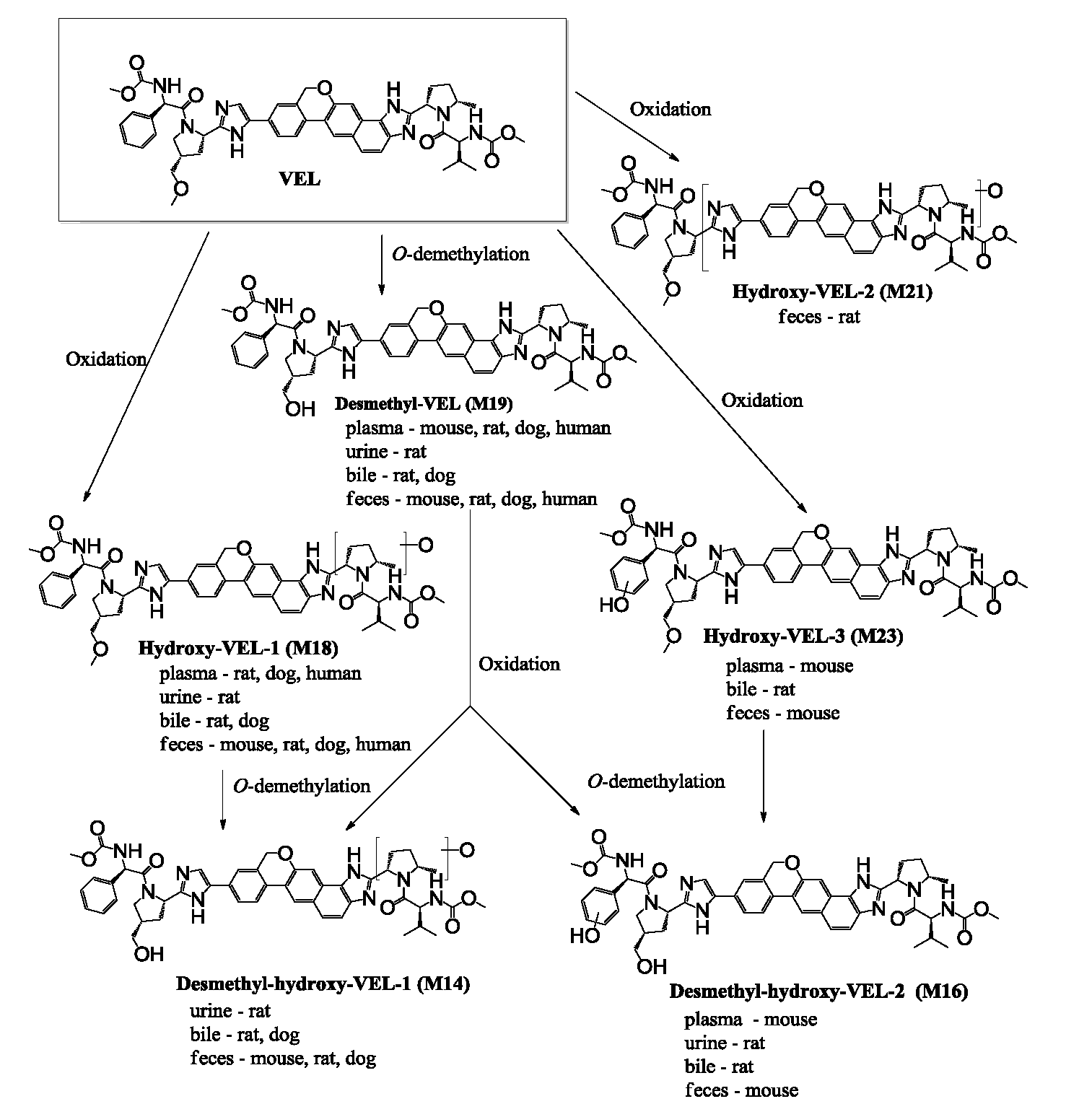
Количество основных метаболитов (% от общей AUC в плазме крови) велпатасвира изучалось на мышах, крысах, собаках и человеке, Таблица 3-12. Неизмененный велпатасвир был наиболее часто обнаруживаемым циркулирующим компонентом. Из общей экспозиции радиоактивности в плазме крови неизмененный велпатасвир составлял приблизительно 71 % у мышей CD-1, 92 % у мышей rasH2, 83 % у крыс Спраг-Доули, 81 % у собак породы бигль и приблизительно 98,9 % у человека. О-деметилметаболит, десметил-велпатасвир (M19), был идентифицирован в плазме крови всех видов, составив 7,1 %, 8,3 %, 12,4 % и 0,7 % от общего уровня радиоактивности в плазме крови мышей CD-1, крыс, собак и человека, соответственно. Моногидроксилированный метаболит, гидроксил-велпатасвир-1 (M18), был идентифицирован в плазме крови крыс, собак и человека, составив 1,2 %, 3,1 % и 0,4 % от общего уровня радиоактивности в плазме крови этих видов, соответственно. Моногидроксилированный метаболит, гидроксил-велпатасвир-3 (M23), и О-деметил-гидроксилированный метаболит, десметил-гидрокси-велпатасвир-2 (M16), были идентифицированы в плазме крови мышей CD-1, составив, соответственно, 17 % и 2,7 % от общего уровня радиоактивности в плазме крови [17].

**Таблица 3-12.** Основные метаболиты в плазме крови после перорального введения велпатасвира (% от общей AUC в плазме крови).

| **Соединение** | **Мыши CD-1** | **Мыши rasH2** | **Крысы Спраг-Доули** | **Собаки бигль** | **Человек** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| M1 | Н/О | Н/О | 0,18 | Н/О | Н/О |
| M16 | 2,70 | Н/О | Н/О | Н/О | Н/О |
| M18 | Н/О | Н/О | 1,24 | 3,10 | 0,4 |
| M19 | 7,10 | Н/О | 8,27 | 12,4 | 0,7 |
| M23 | 17,0 | Н/О | Н/О | Н/О | Н/О |
| Велпатасвир | 70,8 | 92,0 | 82,7 | 81,0 | 98,9 |
| Всего | 97,6 | 92,0 | 92,4 | 96,5 | 100 |
| **Примечания:**  AUC = площадь под кривой «концентрация в плазме крови-время» от 0 до 12 часов после введения препарата у мышей и крыс CD-1, от 0 до 8 часов после введения препарата у мышей rasH2 и собак и от 0 до 24 часов после введения препарата у человека; Н/О = не обнаружено | | | | | |

Предполагаемые пути биотрансформации велпатавира включают окисление до гидрокси-велпатасвир-2 (М21), гидрокси-велпатасвир-3 (М23), гидрокси-велпатасвир-1 (М18) и *о*-деметилирование до десметил-велпатасвир (М19), Рисунок 3-4. Далее метаболиты велпатасвира путем окисления и *о*-деметилирования переходят в десметил-гидрокси-велпатасвир-1 (М14), обнаруживающийся в моче (крысы), желчи (крысы, собаки), кале (мыши, крысы, собаки), и десметил-гидрокси-велпатасвир-2 (М16), обнаруживающийся в плазме крови (мыши), моче, желчи (крысы), кале (мыши) [17].

**Рисунок 3-4.** Предполагаемые пути биотрансформации велпатасвира.



**Софосбувир/велпатасвир**

Влияние велпатасвира на образование активного метаболита софосбувира GS-461203 в первичных гепатоцитах человека после инкубации с софосбувиром оценивали *in vitro* (AD 334 2010). Когда 10 мкМ софосбувира инкубировали с гепатоцитами в течение 2 часов в отсутствие или в присутствии 10 мкМ велпатасвира, концентрации GS-461203 составляли 69,8 и 49,5 пмоль/млн клеток, соответственно. Эти результаты позволяют предположить, что велпатасвир не оказывает заметного влияния на внутриклеточную активацию софосбувира [17].

**3.2.5. Выведение**

**Софосбувир**

У доклинических видов (мышей, крыс, собак) основным путем выведения софосбувира была моча 65,6 %, 72 % и 81 % соответсвенно. У крыс с канюлированными желчными протоками 6 % дозы выводилось с желчью [18].

**Велпатасвир**

Большая часть радиоактивного изотопа [14C]-велпатасвира, быстро выводилась из организма после перорального введения у мышей, крыс и собак. По прошествии 168 часов после перорального введения в среднем 95,9 %, 96,9 % и 93,6 % введенной радиоактивности выводилось с калом у мышей CD-1, крыс и собак, соответственно. Менее 0,27 % введенной радиоактивности выделялось у этих животных с мочой.

У крыс с КЖП в среднем 83,1 %, 13,7 % и 0,248 % от введенной дозы радиоактивности выводилось с калом, желчью и мочой, соответственно. У собак с КЖП в среднем 71,2 %, 18,7 % и 0,245 % введенной радиоактивности выводилось с калом, желчью и мочой, соответственно. Средняя общая степень извлечения радиоактивности после перорального введения составила 96,5 % у мышей CD-1, 97,1 % у крыс как с интактными, так и с канюлированными желчными протоками, 94,9 % у собак с интактными желчными протоками и 91,1 % у собак с КЖП.

Выведение велпатасвира с желчью и мочой также было изучено у крыс Спраг-Доули с КЖП после однократной 30-минутной внутривенной инфузии в дозе 2 мг/кг (AD-281-2005). У крыс в среднем 16 % от общей дозы выводилось в виде неизмененного исходного препарата с желчью. В моче крыс было обнаружено лишь незначительное количество велпатасвира [18].

**Софосбувир/велпатасвир**

Доклинических исследований выведения комбинации софосбувир+велпатасвир не проводилось [18].

**Выделение с грудным молоком**

***Софосбувир***

Выделение софосбувира с грудным молоком изучали у самок крыс после однократного перорального введения в послеродовом периоде (SA-PSI-7977-11-0008). Низкие уровни радиоактивности лекарственного препарата были количественно определены в молоке. Нуклеозидный метаболит GS-331007 был основным метаболитом, обнаруживаемым в молоке, при соотношении концентраций молоко: плазма крови 0,1 через 1 час после введения препарата [18].

**Велпатасвир**

После перорального введения [14C]-велпатасвира лактирующим крысам радиоактивность [14C]велпатасвир выделялась с молоком с Tmax 4 часа и не обнаруживалась через 24 часа после введения препарата (AD-281-2031). Среднее соотношение экспозиции в молоке и плазме крови (AUC) составляло 1,74 [18].

### 3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

**Софосбувир**

***Ингибирование цитохрома Р450 и UGT1A1***

Софосбувир не ингибировал активность CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 *in vitro* (IC50 > 100 мкМ).GS-331007 не ингибировал ни один из изученных ферментов CYP (IC50 > 300 мкМ). Доказательств обусловленного механизмом ингибирования софосбувира при участии CYP обнаружено не было (PC-PSI-7977-09-0011, AD-334-2020).Ингибирования CYP1A2, 2C19, 2C9, 2C8, 2D6 и 3A4 другими метаболитами софосбувира GS-607596, GS-606965, GS-566500 и GS-461203 в концентрациях до 100 мкМ не наблюдалось (PC-PSI-7851-09-0009).

Софосбувир продемонстрировал слабое дозозависимое ингибирование (IC50 = 198 мкМ) UGT1A1 человека, в то время как ингибирование GS-331007 и GS-606965 не наблюдалось (IC50 > 300 мкМ; AD-334-2022), Таблица 3-13 [19].

**Таблица 3-13.** Способность софосбувира ингибировать UGT1A1 у человека.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Соединение** | **Функция** | **IC50 (мкМ)** |
| SOF | Нуклеотидное пролекарственное средство | 198 |
| GS-606965 | Нуклеозидный монофосфатный метаболит | > 300 |
| GS-331007 | Нуклеозидный метаболит | > 300 |
| Атазанавир | Клинически значимый положительный контроль | 0,52 |
| **Примечание:**  GE-331007 = нуклеозидный аналог;  GS-607596 = дифосфатный нуклеозидный аналог;  ЖХ/МС/МС = высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; SOF = софосбувир;  UGT = глюкуронозилтрансфераза уридиндифосфата | | |

***Внутриклеточная активация***

Влияние ингибиторов CYP и препаратов против ВГС на образование фармакологически активного трифосфата GS-461203 после инкубации софосбувиром было определено в первичных гепатоцитах человека (AD-334-2010, PC-PSI-7977-11-0002). Инкубация с ингибиторами ВГС велпатасвиром, ледипасвиром, даклатасвиром, тегобувиром, ведропревиром или GS-9669 или ингибиторами CYP ритонавиром или кетоконазолом не оказывала заметного влияния на образование GS-461203 (изменение < 30 %).

***Оценка способности к индукции***

Софосбувир практически не вызывал индукции мРНК или активности CYP при оценке в культурах гепатоцитов человека от 3 отдельных доноров, получавших препарат один раз в сутки в течение 3 дней подряд (PC-PSI-7977-10-0005). Небольшое повышение активности CYP2B6 и уровней мРНК CYP2B6 и CYP3A4, наблюдаемое при самой высокой изученной концентрации (100 мкМ), составило менее 15% от тех, которые были вызваны положительным контролем [19].

***Взаимодействие с транспортерами***

Абсорбционная проницаемость софосбувира через монослои клеток Caco-2 была увеличена под действием CsA и препаратов против ВГС за счет ингибирования эффлюксного транспорта софосбувира (AD-334-2002). Умеренное снижение оттока (примерно в 2 раза) наблюдалось при применении ледипасвира, тегобувира и GS-9669; умеренные эффекты, примерно 4 кратные, наблюдались при применении велпатасвира.

Софосбувир является субстратом для BCRP и P-gp (PC-PSI-7977-11-0006). *In vitro* не наблюдалось признаков переноса софосбувира базолатерально экспрессируемыми печеночными транспортерами, включая транспортер органических катионов 1 (OCT1) и полипептидный переносчик органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP1B1, OATP1B3) (AD-334-2004, PC-PSI-7977-11-0007).

Доказательств переноса GS-331007 при участии P-gp или BCRP *in vitro* получено не было (PC-PSI-7977-11-0006). GS-331007 также не являлся субстратом для почечных транспортеров, включая переносчики органических анионов 1 и 3 (OAT1, OAT3), OCT2 и белок множественной резистентности и выведения токсинов 1 (MATE1) (AD-334-2005, AD-334-2021).

Софосбувир и GS-331007 не являлись ингибиторами переносчиков P-gp, BCRP, белка, ассоциированного с множественной лекарственной резистентностью (MRP) 2, белка-переносчика желчных солей (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 и OCT1 (8215026, AD-334-2004, AD-334-2016, AD-334-2021, PC-PSI-7977-11-0006, и PC-PSI-7977-11-0007). GS-331007 также не являлся ингибитором почечных переносчиков OAT1, OAT3, OCT2 и MATE1 [19].

**Велпатасвир**

***Ингибирование цитохрома Р450 и UGT1A1***

На основании оценки *in vitro* было показано, что велпатасвир обладает низким потенциалом вступления в лекарственные взаимодействия. В микросомах печени человека велпатасвир не ингибировал ни одну из основных изоформ CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4). *In vitro* велпатасвир оказывал ингибирующее действие на активность UGT1A1 человека (IC50 = 1,56 мкМ, AD-281-2016), Таблица 3-14 [19].

**Таблица 3-14.** Способность велпатасвира ингибировать UGT1A1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фермент** | **Активность** | **Рассчитанная IC50 (мкМ)** | |
| **Контрольный ингибитор\*** | **VEL** | |
| UGT1A1 | Эстрадиол 3‑глюкуронирование | 1,99 | 1,56 | |
| **Примечание:**  ЖХ/МС/МС = высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; УДФ = 5'-дифосфат уридина; UGT = УДФ-глюкуронозилтрансфераза; VEL = велпатасвир (GS-5816)  \*Контрольный ингибитор: силибин (0-100 мкМ) | | | | |

***Оценка способности к индукции***

Велпатасвир практически не вызывал индукции мРНК или активности CYP при оценке в культурах гепатоцитах человека от 3 разных доноров (AD-281-2025). Небольшое повышение активности CYP2B6 и 3A4 и уровней мРНК, наблюдаемое при самой высокой изученной концентрации 10 мкМ, составило менее 20% от значений, которые были вызваны положительным контролем. Зависимого от концентрации увеличения уровня мРНК для CYP2C9, P-gp или UGT1A1 не наблюдалось [19].

***Взаимодействие с транспортерами***

Велпатасвир является субстратом P-gp и BCRP, и индукторы могут уменьшать его всасывание. Четких доказательств *in vitro*, подтверждающих, что велпатасвир является субстратом OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 (AD-281-2011, AD-281-2026), получено не было.

IC50 для велпатасвира превышала Cmax несвязанного с белками плазмы препарата (2,93 нМ) более чем в 500 раз для P-gp, MRP2, NTCP, OATP1B1, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 и MATE1, что указывает на отсутствие вероятности системных лекарственных взаимодействий, опосредованных этими переносчиками. IC50 для OATP1B1 (0,26 мкМ) и BCRP (0,30 мкМ) превышала Cmax несвязанного велпатасвира более чем в 80 раз, что свидетельствует о минимальной вероятности системных взаимодействий между препаратами, опосредуемых этими переносчиками.

Велпатасвир также продемонстрировал некоторый потенциал ингибирования транспортеров печеночного захвата OATP1B1 (IC50 = 1,5 мкМ) и OATP1B3 (IC50 = 0,26 мкМ) во время первого прохождения, исходя из расчетной концентрации несвязанного препарата у входа в печень, равной 0,305 мкМ (при условии, что связывание с белками плазмы крови составляет 1%) [19].

**Софосбувир/велпатасвир**

***Ингибирование цитохрома Р450 и UGT1A1***

Велпатасвир подвергается окислительному метаболизму при участии CYP3A4, CYP2B6 и CYP2C8, в то время как признаков окислительного метаболизма софосбувира обнаружено не было. Экспозиция велпатасвира была снижена под влиянием индуктора CYP и увеличена под влиянием ингибиторов этих метаболизирующих ферментов в ходе клинических исследований (GS-US-281-0115). В клиническом исследовании лекарственных взаимодействий долутегравир не оказывал влияния на субстрат UGT1A1 при одновременном применении с софосбувира+велпатасвира (GS-US-342-1167) [19].

***Внутриклеточная активация***

Одновременное введение софосбувира+велпатасвира с первичными гепатоцитами человека *in vitro* снижало образование фармакологически активного трифосфатного метаболита софосбувира, GS-461203 (AD-334-2010).

Активность, аддитивная к незначительной синергической противовирусной активности, наблюдалась для комбинации софосбувир+велпатасвир в системах репликонов ВГС генотипов 1a, 2a, 3a и 4a в первичных гепатоцитах человека (PC-334-2004 и PC-334-2014) [19].

***Взаимодействие с транспортерами***

Софосбувир и велпатасвир являются субстратами кишечных эффлюксных переносчиков, и их всасывание в кишечнике может быть увеличено при одновременном применении ингибиторов кишечных эффлюксных переносчиков или снижено под влиянием индукторов. Софосбувир является субстратом, но не ингибитором P-gp и BCRP. Велпатасвир является субстратом P-gp и BCRP. Велпатасвир обладает способностью ингибировать кишечный P-gp, BCRP и OATP2B1 в концентрациях, достижимых при всасывании. Проницаемость софосбувира через монослои клеток Caco-2 *in vitro* увеличивается в присутствии ингибиторов переноса, включая велпатасвир (AD-334-2002), что согласуется с увеличением экспозиции софосбувира в плазме крови, наблюдаемым после одновременного применения софосбувира+велпатасвира (GS-US-281-0101) [19].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

**Софосбувир**

Официальное исследование токсичности при однократном применении софосбувира проводилось на крысах SD в дозе 50, 300, 1800 мг/кг. По результатам исследования (идентификационный номер исследования SA-PSI-7851-09-0001) софосбувир (вводимый как GS-9851) обладает минимальной токсичностью после перорального введения крысам. По результатм исследования летальная доза софосбувира, вводимая как GS-331007, превышает 1800 мг/кг, при дозе 1800 мг/кг средняя Cmax GS-331007 равна 15,0 (у самцов) и 15,2 (у самок) мкг/мл, AUClast - 205 (у самцов) и 176 (у самок) мкг•ч/мл [20].

**Велпатасвир**

Официальных исследований токсичности при однократном введении велпатасвира не проводились. Однократные дозы до 600 мг/кг у крыс и 200 мг/кг у собак хорошо переносились в ФК исследованиях (AD-281-2014 и AD-281-2013) [20].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

**Софосбувир**

Токсикологические исследования при пероральном введении софосбувира у мышей, крыс и собак выявили следующие ораны-мишени: сердце (дегенерация сердечных мышечных волокон, вакуолизация миокарда), ЖКТ (раздражение ЖКТ, диарея, рвота, изменение в ЖКТ по результатам вскрытия, увеличение массы селезенки), кровеносная система (повышение уровня альбуминов, увеличение числа нейтрофилов, повышение уровеня ЩФ в сыворотке крови, нарушения эритропоэза), печень (повышение уровня холестерина, повышение АСТ и билирубина, увеличение массы печени) [20].

Исследования токсичности повторных доз проводились мышах до 3 месяцев, крысах до 6 месяцев и собаках до 9 месяцев. Дизайн исследований повторной дозы и основные выводы относительно токсичности представлены в таблице 3-14 [20].

Системная экспозиция в плазме крови при дозах NOAEL в наиболее длительных исследованиях, была приблизительно в 2 и 12 раз (мыши; самцы и самки, соответственно), в 5 раз (крысы, оба пола вместе взятые) и в 6 раз (собаки, оба пола вместе взятые) выше, чем системная экспозиция у участников, получавших комбинацию фиксированных доз (КФД) софосбувир+велпатасвир один раз в сутки [20].

**Таблица 3-15.** Токсичность многократных доз [20].

| **Вид животного** | **Длительность терапии** | **Путь введения** | **Количество животных** | **Дозировка (мг/кг/сут)** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши CD-1 | 13 недель | Пероральный | 42 | 0, 100, 300, 1000 (софосбувир) | Смертность  0: 2M,  100: 5M 2F,  300: 4M 1F  1000: 3F, ↓ изменение массы тела (M)  **NOAEL** =100 (М) и 300 (F) мг/кг/сут |
| Крысы CD IGS | 7 дней  (восстановление) | Пероральный | 10, дополнительно 3 период восстановления | 0, 30, 250, 2000 (GS-9851) | Смертность 2000: 3M 6F. Многоочаговая дегенерация сердечных мышечных волокон (М/F), водянистая диарея (М/F)  **NOAEL** = 250 мг/кг/сут |
| Крысы CD IGS | 28 дней (восстановление) | Пероральный | 10, дополнительно 5 период восстановления | 0, 20, 100, 500 (GS-9851) | Масса тела **↓** 100: M,  500: M/ F.  Альбумин **↑** F 100 и 500,  Холестерин **↑** F 100 и 500  **NOAEL** = 500 мг/кг/сут |
| Крысы SD | 90 дней + 4‑недельный период восстановления | Пероральный | 9, дополниьельно 5 в период восстановления | 0, 20, 100, 500 (софосбувир) | Заслуживающие внимания результаты отсутствуют.  **NOAEL** = 500 мг/кг/сут |
| Крысы | 6 месяцев + 4‑недельный период восстановления | Пероральный | 15, дополнит ельно 5 в период восстановления | 0, 20, 100, 500 (софосбувир) | Смертность  0: 2M, 20: 2F,  100: 2M 1F, 500: 1M.  Глюкоза **↑** 500: F  ТСГ ↓ 100: M  **NOAEL** = 500 мг/кг/сут |
| Собаки породы бигль | 7 дней  + 14‑дневный период восстановления | Пероральный | 4, дополнит ельно 1 в период восстановления | 0, 30, 150, 1500  (GS-9851) | 1500: Изменение массы тела ↓ (М/F), раздражение ЖКТ, увеличение числа нейтрофилов (М), уровень ЩФ в сыворотке крови ↑(М/F), АСТ и билирубин ↑ (М), интервал QTc ↑ М, масса печени ↑ (М/F)  **NOAEL** = 150 мг/кг/сут |
| Собаки породы бигль | 28 дней + 14‑дневный период восстановления | Пероральный | 3, дополнит ельно 2 в период восстановления | 0, 20, 100, 500  (GS-9851) | 500 М/С: раздражение ЖКТ, эритроцитарные показатели (эритропоэз) и масса тела ↓  **NOAEL** = 100 мг/кг/сут |
| Собаки породы бигль | 90 дней + 4‑недельный период восстановления | Пероральный | 6, дополнит ельно 2 в период восстановления | 0, 20, 100, 500 (софосбувир) | 500: ↓ масса тела у 2 М; ↓ эритроидные предшественники при цитологии костного мозга; незначительное повышение массы щитовидной и паращитовидных желез (М); черные очаги на слизистой оболочке желудка у 1 М  **NOAEL** = 100 мг/кг/сут |
| Собаки породы бигль | 39 недель + 4‑недельный период восстановления | Пероральный | 6 | 0, 20, 100, 500 (софосбувир) | 500: Умерщвлен в состоянии агонии, 1 М, ЩФ **↑** F, абс. масса селезенки **↑** M. ↑ мягкий стул, рвота M/F. Вскрытие: гиперемированная слизистая оболочка кишечника, желеобразное красное содержимое кишечника. Микроскопическое исследование: кровоизлияние в слизистую оболочку тощей кишки, свернувшаяся кровь поверх слизистой оболочки дистального отдела кишечного тракта и умеренная вакуолизация миокарда.  **NOAEL** = 100 мг/кг/сут |
| **Примечание:**  NOAEL - no observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов;  М - males (самцы);  F - females (самки) | | | | | |

**Велпатасвир**

Велпатасвир был изучен в ряде исследований токсичности при многократном введении на мышах до 4 недель, крысах до 2 недель (1-недельный период восстановления) и собаках до 13 недель (4-недельный период восстановления). Экспозиция, основанная на значениях велпатасвира в плазме крови при дозах NOAEL в наиболее длительных исследованиях, была приблизительно в 74 раза (мыши), в 5 раз (крысы) и в 10 раз (собаки) выше, чем системная экспозиция у участников, получавших КФД софосбувир+велпатасвир один раз в сутки. Дизайн исследований повторной дозы и основные выводы относительно токсичности представлены в таблице 3-15 [20].

Токсикологические исследования при пероральном введении велпатасвира у мышей крыс и собак выявили следующие значимые изменения: снижение количества лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов, снижение концентрации фибриногена и глобулинов, повышение уровня альбуминов, в равной степени соотношений полов проявление приступов рвоты [20].

**Таблица 3-16.** Токсичность многократных доз [20].

| **Вид животного** | **Длительность терапии** | **Путь введения** | **Количество животных** | **Дозировка (мг/кг/сут)** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши CD-1 | 13 недель | Пероральный | 42 | 0, 100, 300, 1000 (софосбувир) | Смертность  0: 2M,  100: 5M 2F,  300: 4M 1F  1000: 3F, ↓ изменение массы тела (M)  **NOAEL** =100 (М) и 300 (F) мг/кг/сут |
| Крысы CD IGS | 7 дней  (восстановление) | Пероральный | 10, дополнительно 3 период восстановления | 0, 30, 250, 2000 (GS-9851) | Смертность 2000: 3M 6F. Многоочаговая дегенерация сердечных мышечных волокон (М/F), водянистая диарея (М/F)  **NOAEL** = 250 мг/кг/сут |
| CByB6F1-Tg(HRAS)  Мыши 2Jic | 4 недели | Пероральный | 36 | 0, 100, 300, 1500 (велпатасвир) | 1500: **↓** лейкоциты, абс. нейтрофилы и абс. число лимфоцитов  **NOAEL** = 1500 мг/кг/сут |
| Крысы SD | 2 недели, 1‑недельный период восстановления | Пероральный | 9, дополниьельно 5 в период восстановления | 0, 20, 60, 200 (велпатасвир) | Заслуживающие внимания результаты отсутствуют.  **NOAEL** = 200 мг/кг/сут |
| Собаки породы бигль | 13 недель, 4‑недельный период восстановления | Пероральный | 9, дополнит ельно 5 в период восстановления | 0, 5, 20, 100 (велпатасвир) | Смертность 100: 1 М; концентрация фибриногена и глобулинов **↓**, альбумин ↑ (F), рвота (M/F)  **NOAEL** = 100 мг/кг/сут |
| **Примечание:**  NOAEL - no observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов; М - males (самцы); F - females (самки) | | | | | |

**Софосбувир/велпатасвир**

Исследований при многократном введении комбинации софосбувир+велпатасвир не проводили [20].

### 

### 3.3.3. Генотоксичность

**Софосбувир**

Софосбувир давал отрицательный результат в анализе на хромосомные аберрации в клетках лимфоцитов периферческой крови человека, а также в микроядерном анализе *in vivo* у крыс.

Софосбуир продемонстрировал отсутствие генотоксичности по результатам теста Эймса i*n vitro* с использованием бактерий вида *S. typhimurium* и *E. coli* в качестве тест-объекта [20].

**Велпатасвир**

Велпатасвир не обладал генотоксическим потенциалом в анализе на хромосомные аберрации в клетках лимфоцитов периферической крови человека и в тесте Эймса с использованием бактерий вида *S. typhimurium* и *E. coli* в качестве тест-объекта. Велпатасвир давал отрицательный результат в микроядерном анализе *in vivo* у крыс SD в дозе до 500 мг/кг [20].

### 3.3.4. Канцерогенность

**Долгосрочные исследования**

***Софосбувир***

Потенциал канцерогенности софосбувира оценивали в ходе 2-летних исследований канцерогенности на мышах (TX-334-2002) и крысах (TX-334-2001). Софосбувир не считался канцерогенным при дозах до 200 мг/кг/сут у самцов и 600 мг/кг/сут у самок у мышей и в дозах до 750 мг/кг/сут у крыс. Пределы экспозиции основного циркулирующего метаболита GS-331007 при этих дозах были в 3 и 15 (у мышей) и в 7 и 9 раз (у крыс) выше воздействие на человека при рекомендуемой дозе для человека [21].

***Велпатасвир***

Канцерогенность велпатасвира не была обнаружена в ходе 6-месячного исследования на трансгенных мышах rasH2 (до 1000 мг/кг/сут) и 2-летнего исследования канцерогенности на крысах (до 200 мг/кг/сут). Воздействие велпатасвира в ходе 2-летнего исследования на крысах было примерно в 6 раз выше, чем рекомендуемая доза у людей [21].

### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

**Софосбувир**

Экспозиция, основанная на значениях AUC GS-331007 в плазме крови при дозах NOEL в исследованиях фертильности и эмбриофетального развития крыс, была примерно в 4 раза выше (для животных обоего пола на основе AUC на 24 й день из 28 дневного исследования при многократном введении на крысах [SA-PSI-7851-09-0003 ]), и 5 раз выше, соответственно, чем AUC у пациентов, получавших софосбувир в дозе 400 мг один раз в сутки [21].

**Велпатасвир**

NOEL для фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс составляет 200 мг/кг/сут. По сравнению со средним значением AUC после введения КФД софосбувира+велпатасвира, предел экспозиции велпатасвира при NOEL является примерно 6 кратным (для животных обоего пола вместе взятых; на основании экспозиции велпатасвира на 14 й день 2-недельного исследования на крысах) [21].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

**Софосбувир**

В исследовании мужской фертильности у крыс были отмечены следующие отклонения при введении софйосбувира в дозе ≥ 100 мг/кг/сут: сокращение среднего предкоитальный периода. NOEL была равной 500 мг/кг/сут [21].

**Велпатасвир**

При NOAEL для онтогенетической токсичности экспозиция велпатасвира у мышей, крыс и кроликов была примерно в 31, 6 и 0,7 раза выше по сравнению с клиническим экспозицией после применения КФД софосбувира+велпатасвира [21].

**Софосбувир/велпатасвир**

Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности КФД софосбувира+велпатасвира отсутствуют [21].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

**Софосбувир**

В исследовании эмбриофетального развития на кроликах значения AUC софосбувира и GS-331007 в плазме крови при NOEL были в 7 и 14 раз выше, соответственно, чем AUC у участников, получавших софосбувир+велпатасвир один раз в сутки [21].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

**Софосбувир**

В пре- и послеродовом исследовании NOAEL для общей токсичности для материнской особи и NOAEL для репродуктивной токсичности, жизнеспособности и роста потомства составляла 500 мг/кг/сут (экспозиция GS-331007 на 10 й день лактации была примерно в 6 раз выше, чем средняя экспозиция у человека при дозе 400 мг) [21].

**Велпатасвир**

В пре- и послеродовом исследовании на крысах велпатасвир в дозах до 200 мг/кг/сут не оказывал влияния на материнскую особь и на поведение, репродуктивную функцию или развитие потомства. Экспозиция велпатасвира у материнской особи (AUClast в ДЛ 10 13,9 мкг**·**ч/мл) при NOAEL для материнской особи и потомства F1 в исследовании до- и послеродового развития была примерно в 5 раз выше, чем средняя клиническая экспозиция при применении КФД софосбувира+велпатасвира [21].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Нет данных.

### 3.3.6. Местная переносимость

**Софосбувир**

Местную желудочно-кишечную переносимость оценивали во время исследований токсичности при многократном пероральном введении софосбувира. В исследованиях на собаках рвота и мягкий стул/диарея, обусловленные софосбувиром, чаще наблюдались при дозах ≥ 100 мг/кг/сут по сравнению с контрольной группой. Мягкий стул также наблюдался в исследованиях на крысах. Эти эффекты могут частично быть обусловлены введенной основой, поскольку сходные результаты наблюдались у контрольных животных.

Софосбувир был классифицирован как вещество, не вызывающее раздражения кожи (TX-334-2009), и, согласно прогнозам, он не вызывает тяжелого раздражения глаз (TX-334-2008). В количественном исследовании рентгенографии всего тела с использованием пигментированных и непигментированных крыс кумуляция софосбувира и его основных метаболитов в тканях кожи или глаз не отмечалась (SA-PSI-7977-09-0005) [22].

**Велпатасвир**

Оценка местной переносимости в желудочно-кишечном тракте, проведенная во время долгосрочных исследований при многократном пероральном введении на крысах и собаках, не выявила заметного воздействия на желудочно-кишечный тракт.

Велпатасвир был классифицирован как вещество, не вызывающее раздражения кожи (TX-281-2040), и считался не вызывающим тяжелого раздражения глаз (TX-281-2039) [22].

**Софосбувир/велпатасвир**

Исследований местной переносимости КФД софосбувира+велпатасвира не проводили [22].

### 3.3.7. Токсикокинетика

**Софосбувир**

Базовые токсикокинетические исследования софосбувира были проведены на мышах, крысах и собаках породы бигль [22]. Основные результаты представлены в Таблицах 3-17, 3-18.

**Таблица 3-17.** Базовые токсикокинетические исследования на мышах и крысах.

| **Идентификационный номер исследования** | **Суточная доза (мг/кг/сут)** | **GS-331007**  **AUClast (нг•ч/мл) при NOAEL** | | **Человек**  **AUC GS-331007 при NOAEL** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| SA-PSI-7977-09-0 008 | SOF – 100 (M), 300 (F);  Перорально через желудочный зонд | 23,7 | 161 | 3 | 22 |
| SA-PSI-7851-08-0 01 | GS-9851 - 250;  Перорально через желудочный зонд | 41,4 | 20,9 | 6 | 3 |
| SA-PSI-7977-10-0 004 | SOF - 500;  Перорально через желудочный зонд | 66,5 | 65,5 | 9 | 9 |

**Таблица 3-18.** Базовые токсикокинетические исследования на собаках породы бигль [22].

| **Идентификационный номер исследования** | **Суточная доза (мг/кг/сут)** | **GS-331007**  **AUC (нг•ч/мл) при NOAEL** | | **Животное:человек**  **AUC GS-331007 при NOAEL** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| SA-PSI-7851-08-0 02 | GS-9851 - 150; перорально в виде капсул | 120 | 91,6 | 17 | 13 |
| SA-PSI-7977-10-0 003 | SOF 100; перорально в виде капсул | 76,3 | 104 | 11 | 14 |

**Велпатасвир**

Токсикокинетические 4-недельные исследования введения перорально велпатасвира мышам через желудочный зонд в дозах 100, 300, 1500 мг/кг/сут продемонстрировали увеличение экспозиции велпатасвира по мере повышения уровня дозы со 100 до 1500 мг/кг/сут. Увеличение максимальной концентрации Cmax и AUC0-24 было менее, чем пропорциональным дозе в диапазоне от 100 до 1500 мг/кг/сут. Гендерные различия в значениях Cmax и AUC0-24 велпатасвира различались менее, чем вдвое. После многократного введения препарата мышам наблюдалась кумуляция велпатасвира [22].

Экспозиция велпатасвира увеличивалась по мере повышения уровня дозы с 20 до 200 мг/кг/сут в ходе 2-недельного исследования введения препарата крысам через желудочный зонд. Увеличение Cmax и AUC0-t было меньше, чем пропорционально дозе в диапазоне от 20 до 200 мг/кг/сут. Значения Cmax и AUC0-t велпатасвира в зависимости от пола различались менее, чем вдвое. После введения крысам один раз в сутки в течение 2 недель заметной кумуляции велпатасвира не происходило [22].

Экспозиция велпатасвира увеличивалась по мере повышения уровня дозы со 5 до 100 мг/кг/сут в ходе 39-недельного исследования введения препарата собакам через желудочный зонд. Увеличение Cmax и AUC0-t, как правило, происходило пропорционально дозе в диапазоне от 5 до 20 мг/кг/сут и менее, чем пропорционально дозе, в диапазоне от 20 до 100 мг/кг/сут. Гендерные различия в значениях средних Cmax и AUC0-t велпатасвира различались менее, чем вдвое. После многократного введения препарата наблюдалась кумуляция велпатасвира [22].

В таблицах 3-19, 3-20, 3-21 представлены средние токсикокинетические параметра в плазме у самок и самцов мышей, крыс и собак.

**Таблица 3-19.** Средние токсикокинетические параметры велпатасвира в ходе 4-недельного исследования введения препарата мышам через желудочный зонд [22].

| **Доза (мг/кг)** | **Пол** | **AUC(0-24) (нг•ч/мл)** | | **Сmax (нг/мл)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **День 1** | **День 26** | **День 1** | **День 26** |
| 100 | M | 69200 | 83300 | 8240 | 8560 |
|  | F | 79500 | 64900 | 10800 | 8020 |
| 300 | M | 122000 | 86700 | 12300 | 7720 |
|  | F | 105000 | 82300 | 11800 | 11700 |
| 1500 | M | 146000 | 170000 | 13400 | 14200 |
|  | F | 261000 | 269000 | 18300 | 18300 |
| **Примечание:**  М – самцы  F - самки | | | | | |

**Таблица 3-20.** Средние токсикокинетические параметры велпатасвира в ходе 2-недельного исследования введения препарата крысам через желудочный зонд [22].

| **Доза (мг/кг)** | **Пол** | **AUC(0- t) (нг•ч/мл)\*** | | **Сmax (нг/мл)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **День 1** | **День 14** | **День 1** | **День 14** |
| 20 | M | 5263 | 5569 | 597 | 800 |
|  | F | 4522 | 3193\*\* | 608 | 578 |
| 60 | M | 10371 | 14525 | 914 | 1323 |
|  | F | 9770 | 8364 | 967 | 1018 |
| 200 | M | 17285 | 21396 | 1167 | 1607 |
|  | F | 15852 | 12865 | 1154 | 1041 |
| **Примечание:**  М – самцы  F – самки  \* последняя временная точка = 24 ч  \*\* последняя временная точка = 12 ч | | | | | |

**Таблица 3-21.** Средние токсикокинетические параметры велпатасвира в ходе 39‑недельного исследования введения препарата собакам через желудочный зонд [22].

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доза (мг/кг)** | **Пол** | **AUC(0- t) (нг•ч/мл)\*** | | | **Сmax (нг/мл)** | | |
| **День 1** | **Неделя 13** | **Неделя 39** | **День 1** | **Неделя 13** | **Неделя 39** |
| 5 | M | 1880\*\* | 1500\*\* | 1500 | 335 | 303 | 273 |
|  | F | 1250\*\*\* | 1720 | 1950 | 231 | 326 | 356 |
| 20 | M | 8610 | 8700 | 6380 | 946 | 929 | 859 |
|  | F | 10900 | 10500 | 7030 | 1170 | 1050 | 1050 |
| 100 | M | 32800 | 28600 | 25500 | 2370 | 2090 | 1940 |
|  | F | 25300 | 31100 | 29800 | 2040 | 2060 | 2170 |
| **Примечание:**  М – самцы  F – самки  \* последняя временная точка = 24 ч  \*\* последняя временная точка = 22,3 ч  \*\*\* последняя временная точка = 17,1 ч | | | | | | | |

### 3.3.8. Прочие исследования

**Антигенность**

Исследования антигенности софосбувира или велпатасвира не проводились из-за отсутствия у них антигенных свойств. Софосбувир (TX-334-2010) и велтапасвир (TX-281-2041) не продемонстрировали потенциальной сенсибилизации в анализе реакции регионарных лимфоузлов [23].

**Иммунотоксичность**

Специфических исследований иммунотоксичности софосбувира или велпатасвира не проводилось [23].

**Зависимость**

Результаты исследований распределения в тканях с использованием радиоактивно меченного софосбувира у крыс и собак или велпатасвира у мышей и крыс показали, что в ЦНС при Cmax наблюдались очень низкие концентрации радиоактивности. Таким образом, исследований потенциального злоупотребления на животных проведено не было [23].

**Метаболиты**

Специальных исследований метаболитов софосбувира не проводилось. Уникальных метаболитов софосбувира у человека обнаружено не было, и основные метаболиты были одинаковыми у разных видов. Преобладающие метаболиты софосбувира, GS-566500 и GS-331007, были в достаточной степени оценены в исследованиях при многократном введении на мышах, крысах и собаках; в исследованиях эмбриофетотоксичности; а также в исследовании пре- и постнатального развития. Основных или уникальных метаболитов велпатасвира для человека обнаружено не было. Велпатасвир в основном выводится в виде исходного соединения с желчью у всех видов [23].

**Исследования токсичности комбинации**

***Софосбувир***

Софосбувир и GS-9851 не вызывали признаки митохондриальной токсичности (PC-334-2012, PC-PSI-7977-09-0007, PC-PSI-7851-08-0009, PC-334-2015).

Четырнадцатидневные объединяющие исследования токсичности при пероральном введении, в которых софосбувир сравнивали со смесью диастереомеров GS-9851 в дозе 500 мг/кг/сут у крыс (SA-PSI-7977-09-0001) и собак (SA-PSI-7977-09-0002), не выявили различий в токсичности или экспозиции между 2 соединениями [23].

### 3.3.8.1. Фототоксичность

**Софосбувир**

Софосбувир не поглощает свет в диапазоне от 290 до 700 нм, и нет доклинических или клинических данных, указывающих на фототоксичность софосбувира, получено не было [23].

**Велпатасвир**

Велпатасвир показал положительный результат в анализе фототоксичности методом связывания нейтрального красного в Balb/c 3T3 (TX-281-2015). Велпатасвир в дозах до 200 мг/кг/сут (5 кратный предел экспозиции по сравнению с клинической Cmax) не вызывал реакций, указывающих на фототоксичность (TX-281-2016) [23].

### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Специфических исследований иммунотоксичности софосбувира или велпатасвира не проводилось [23].

### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

Нет данных.

### 

### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Примеси и продукты распада, относящиеся к софосбувиру и велпатасвиру, были обнаружены в сериях активной фармацевтической субстанции (АФС) или лекарственного препарата. С учетом исходных материалов КФД софосбувира+велпатасвира, промежуточных продуктов процесса и фактических и потенциальных примесей была описана прогнозируемая потенциальная мутагенность для 1 исходного материала велпатасвир, 3 примесей исходного материала, 1 промежуточного продукта процесса и 3 технологических примесей. Испытание во время разработки и валидации процесса показало контроль содержания этих примесей до уровней ниже порога токсикологической угрозы [23].

**Софосбувир**

Были проведены два исследования при многократном введении на крысах, чтобы определить наличие непредвиденных токсических эффектов технологических примесей, связанных с софосбувиром (SA-PSI-7977-11-0003 [14 дней] и TX-334-2007 [28 дней]). Нежелательных эффектов, связанных с терапией, не было, равно как и различий в наблюдениях у животных, получавших партии, содержащие технологические примеси, связанные с софосбувиром, по сравнению с теми, которые наблюдались в предыдущих исследованиях, или с партией сравнения [23].

**Велпатасвир**

GS-604527, исходный материал в процессе производства велпатасвира, содержал TA98 и TA100 при отсутствии и в присутствии фракции S9 в анализе обратных мутаций у бактерий (TX-281-2033). 2-недельное исследование токсичности с введением крысам перорально через зонд было проведено с целью определения потенциальной токсичности технологических примесей, связанных с велпатамвиром (TX-281-2042). Нежелательных эффектов, связанных с терапией, не было, равно как и различий в наблюдениях у животных, получавших партии, содержащие технологические примеси, связанные с велпатасвиром, по сравнению с теми, которые наблюдались в предыдущих исследованиях, или с партией сравнения [23].

**Софосбувир/велпатасвир**

Комбинация софосбувира+велпатасвира в КФД не приводила к появлению новых примесей или продуктов распада. Исследования токсичности с использованием отдельных препаратов были сочтены достаточными для квалификации наблюдаемых примесей и продуктов распада, и дополнительных квалификационных исследований не требовалось [23].

### Список литературы

1. Zopf S, Kremer AE, Neurath MF, Siebler J. Advances in hepatitis C therapy: What is the current state - what come’s next? World J Hepatol 2016; 8: 139-147 [PMID: 26839638 DOI: 10.4254/wjh. v8.i3.139
2. Lawitz E, Freilich B, Link J, German P, Mo H, Han L, Brainard DM, McNally J, Marbury T, Rodriguez-Torres M. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus. J Viral Hepat 2015; 22: 1011-1019 [PMID: 26183611 DOI: 10.1111/ jvh.12435
3. Lee R, Kottilil S, Wilson E. Sofosbuvir/velpatasvir: a pangenotypic drug to simplify HCV therapy. Hepatol Int. 2017 Mar;11(2):161-170. doi: 10.1007/s12072-016-9776-8. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27928718
4. Misty M. Miller, Sofosbuvir–velpatasvir: A single-tablet treatment for hepatitis C infection of all genotypes, American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 74, Issue 14, 15 July 2017, Pages 1045–1052, <https://doi.org/10.2146/ajhp60632>
5. Macdonald A, Harris M. 2004. Hepatitis C virus NS5A: tales of promis-  
   cuous protein. J Gen Virol 85:2485–2502. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.80204-0>
6. McGivern DR, Masaki T, Williford S, Ingravallo P, Feng Z, Lahser F,  
   Asante-Appiah E, Neddermann P, De Francesco R, Howe AY, Lemon SM. 2014. Kinetic analyses reveal potent and early blockade of hepatitis C virus assembly by NS5A inhibitors. Gastroenterology 147:453– 462. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.021>
7. Ross-Thriepland D, Harris M. 2015. Hepatitis C virus NS5A: enigmatic but still promiscuous 10 years on! J Gen Virol 96:727–738. <http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.000009>
8. Epclusa (sofosbuvir and velpatasvir) package insert. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2016
9. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf p. 20](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report_en.pdf%20p.%2020).
10. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\_en.pdf p. 48-50](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_en.pdf%20p.%2048-50).
11. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 21-23.
12. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 24-25.
13. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf. p. 25-26](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report_en.pdf.%20p.%2025-26).
14. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 26-27.
15. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 27-28.
16. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 29-30.
17. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 30-33.
18. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 34.
19. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 34-37.
20. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 38-41.
21. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 42-43.
22. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 45-46.
23. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 46-47

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата PT-SOVE, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400+100 мг, (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-SOVE, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат софосбувира+велпатасвира, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Эпклюза® (МНН: софосбувир+велпатасвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400мг+100 мг (владелец РУ: Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания), которому PT-SOVE полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. Имеются незначительные отличия в составе пленочной оболочки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата софосбувира+велпатасвира.

Клиническая разработка софосбувира+велпатасвира включала исследования I фазы применения препарата для лечения хронического гепатита С во время беременности, исследования II фазы применения комбинации софосбувира и велпатасвира среди пациентов с острым гепатитом С в течение 8 недель, исследования II фазы по изучению безопасности и эффективности софосбувира и велпатасвира у подростков и детей с хроническим ВГС, многочисленные исследования II фазы комбинации софосбувира и велпатасвира в фиксированных дозах у взрослых, инфицированных ВГС с трансплантацией печени, исследования II фазы комбинации софосбувира и велпатасвира у взрослых с хронической вирусной инфекцией гепатита С и терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. Эффективность комбинации софосбувира+велтапасвира оценивали в 3 исследованиях III фазы у пациентов с генотипом ВГС 1-6 с компенсированным циррозом печени или без него, в одном исследовании III фазы у пациентов с генотипом ВГС 1-6 с декомпенсированным циррозом печени, в одном исследовании III фазы у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 с генотипом ВГС 1-6. Исследования IV фазы софосбувира и велпатасвира у женщин в послеродовом периоде с расстройствами, связанными с употреблением опиоидов, и хронической инфекцией ВГС.

Софосбувир + велпатасвир по результатам приоритетного рассмотрения был одобрен FDA 28 июня 2016 года [1].

В исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, абсолютная биодоступность велпатасвира у человека не была определена, биодоступность софосбувира составляет не менее 50 %. Прием комбинации с пищей у здоровых добровольцев увеличивает AUC софосбувира и незначительно снижает Cmax после приема пищи с умеренным и высоким содержанием жира, соответственно. Концентрация велпатасвира в плазме крови после приема софосбувира+велтапасвира и пищи с умеренным и высоким содержанием жира, увеличивалась на 34 % и 21 % (AUC) и 31 % и 5 % (Cmax), соответственно. Данные различия в экспозиции софосбувира и велпатасвира не являются клинически значимыми, поэтому препарат можно принимать независимо от приема пищи. Софосбувир и велпатасвир активно связываются (>95% и 99,8–99,7% соответственно) с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы существенно не меняется у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Софосбувир подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении в кишечнике и печени и имеет активный метаболит GS-461203 (не обнаруживается в плазме), образующийся в ходе нескольких стадий метаболизма и, в конечном счете, превращается в неактивный метаболит GS-331007.

Велпатасвир относительно стабилен при инкубации в микросомах или гепатоцитах человека. Период полувыведения у типичного пациента с ВГС составляет 19 ч для велпатасвира и 0,39 ч для софосбувира. Основными путями выведения софосбувира является моча, калл и выдыхаемый воздух. Для неактивного метаболита GS-331007 (78 % от принятой дозы) почечный клиренс является основным путем выведения, при этом значительная часть активно секретируется в почечных канальцах. Для велпатасвира основым путем выведения является кишечник: практически вся доза радиоактивно меченного препарата (94%) была обнаружена в кале по сравнению с 0,4% препарата, обнаруженного в моче.

Большое количество данных указывает на то, софосбувира+велпатасвир обладают хорошим профилем безопасности. Безопасность комбинации софосбувира+велтапасвира оценивались на основании клинических исследованиях (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, ASTRAL-4 ASTRAL-5) среди 1990 пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Наличие компенсированного цирроза печени, пожилой возраст и легкая почечная недостаточность не влияли на частоту или тяжесть побочных реакций в группе софосбувир+велпатасвир. Профиль безопасности комбинации софосбувир+велпатасвир был проанализирован среди пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1. По результатм исследования наблюдалась та же частота встречаемости побочных реакций, что и у пациентов с моноинфекцией ВГС. Наиболее распространенными побочными реакциями (частота ≥10%) были головная боль, утомляемость, тошнота и назофарингит у пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир; аналогичные показатели наблюдались у пациентов, принимавших плацебо. Профиль безопасности комбинации софосбувир+велпатасвир не зависил от наличия компенсированного цирроза печени, легкой почечной недостаточность или пожилого возраста и был сопоставим у пациентов из группы плацебо. Также был оценен профиль безопасности комбинации софосбувира+велпатасвира совместно рибавирином в течение 12 недель. Наиболее частыми побочными были усталость (32%), анемия (26%), тошнота (15%), головная боль (11%), бессонница (11%) и диарея (10%). Наблюдавшиеся нежелательные явления соответствовали ожидаемым клиническим последствиям декомпенсированного заболевания печени или известному профилю токсичности рибавирина для пациентов, принимающих комбинацию софосбувир+велпатасвир в сочетании с рибавирином.

Большое количество данных указывает на то, что комбинация софосбувир+велпатасвир обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, с низкой частотой возникновения нежелательных эффектов (в основном, легких и умеренных).

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Фармакокинетические свойства софосбувира, GS-331007 и велпатасвира были оценены у здоровых взрослых пациентов, у пациентов с хроническим гепатитом С, в особых группах популяций: педиатрические пациенты, пациенты пожилого возраста, пациенты с нарушением функции почек и печени, а ФК параметры были оценены в зависимости от пола и расы [2].

Фармакокинетические свойства софосбувира и велпатасвира оценивались у взрослых, не инфицированных ВГС, и у взрослых, инфицированных ВГС с легким, умеренным, тяжелым нарушением функции печени и у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности, требующей гемодиализа после однократного приема софосбувира в дозе 400 мг по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Фармакокинетика софосбувира и GS-331007 была сопоставима у пациенов с ВГС пациентов с тяжелым нарушением функции почек и пациентов с отсутствием ВГС и тяжелым нарушением функции почек.

**Всасывание**

Фармакокинетические свойства софосбувира, GS-331007 и велпатасвира были оценены у здоровых взрослых добровольцев и у пациентов с хроническим гепатитом С [3]. Софосбувир имеет высокую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как это определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и низкую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс III по BCS.

Для софосбувира после однократного приема таблетки софосбувир+велпатасвир натощак tmax софосбувира составило 1 ч. Биодоступность лекарственного материала составляет не менее 50%, хотя абсолютное значение неизвестно [4].

Велпатасвир имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и низкую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс IV по BCS.

Для велпатасвира tmax после однократного приема сотавляет 3 ч после приема комбинации фиксированных доз (КФД) софосбувир+велпатасвир в таблетках здоровыми добровольцами. Абсолютная биодоступность велпатасвира у человека не была определена [4].

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, инфицированных ВГС, средние значения AUC0-24 в равновесном состоянии для софосбувира (n = 982), GS-331007 (n = 1428) и велпатасвира (n = 1425) составили 1260, 13 970 и 2970 нг•ч/мл, соответственно. Равновесные значения Cmax для софосбувира, GS-331007 и велпатасвира были равны 566, 868 и 259 нг/мл, соответственно [3].

AUC0-24 и Cmax софосбувира и GS-331007 у здоровых взрослых людей и пациентов с инфекцией ВГС были сопоставимыми. По сравнению со здоровыми участниками (n = 331) у пациентов, инфицированных ВГС, AUC0-24 и Cmax велпатасвира были на 37 % и 41 % ниже, соответственно [2].

Одновременное применение велпатасвира с софосбувиром оказывает влияние на экспозицию софосбувира (примерно 2 кратное увеличение). Период полувыведения софосбувира и метаболитов не изменился, и влияние на экспозицию, вероятно, обусловлено ингибированием P-gp и/или BCRP в кишечнике под влиянием велпатасвира. Экспозиция метаболита GS-566500 также была увеличена почти вдвое, в то время как на GS-331007 это в целом не влияло. При одновременном применении велпатасвира с однократной дозой софосбувира значимых изменений ФК параметров в равновесном состоянии не наблюдалось [4].

*Влияние приема пищи*

По сравнению с приемом натощак прием однократной дозы КФД софосбувир+велпатасвир с пищей с умеренным содержанием жира (прибл. 600 ккал, 30 % жира) или с высоким содержанием жира (прибл. 800 ккал, 50% жира) приводило к увеличению AUC0-inf велпатасвира на 34% и 21%, соответственно, а также Cmax велпатасавира на 31% и на 5%, соответственно. Прием пищи с умеренным или высоким содержанием жира увеличивал AUC0-inf софосбувира на 60% и 78%, соответственно, но не оказывал существенного влияния на Cmax софосбувира. Прием пищи с умеренным или высоким содержанием жира не изменял AUC0-inf GS-331007, но приводил к снижению его Cmax на 25 % и 37 %, соответственно. Частота ответов в исследованиях III фазы у пациентов с инфекцией ВГС, которые получали Эпклюза с пищей или без нее, была сопоставимой. Препарат Эпклюза можно принимать независимо от приема пищи [3].

**Распределение**

***Софосбувир***

Софосбувир примерно на 61–65 % связывается с белками плазмы крови человека, и это связывание не зависит от концентрации препарата в диапазоне от 1 до 20 мкг/мл. Связывание GS-331007 с белками плазмы крови человека было минимальным. После однократного приема [14С]-софосбувира в дозе 400 мг у здоровых участников соотношение [14С]-радиоактивности в крови к плазме составило приблизительно 0,7 [3].

Влияния нарушения функции почек на степень связывания отмечено не было. Среднее соотношение концентраций в цельной крови и плазме составило приблизительно 0,71. В популяционном ФК анализе предполагаемый объем распределения центральном компартменте (Vc/F) после перорального приема софосбувира составил 197 л. [5].

***Велпатасвир***

Велпатасвир активно связывается с белками плазмы крови ( > 99,5 % ), и не зависит от концентрации препарата в диапазоне от 0,09 до 1,8 мкг/мл. После однократного приема [14С]-велпатасвира 100 мг у здоровых участников соотношение [14С]-радиоактивности в крови к плазме варьировало в пределах 0,52-0,67 [6].

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек несвязанная фракция была такой же, как у участников с нормальной функцией почек (прибл. 0,3 %). Концентрация несвязанного препарата в плазме крови у пациентов с нарушением функции печени (НФП) была определена *in vitro* и оказалась сопоставимой (0,2-0,3 %) в плазме крови у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой формой НФП по сравнению с участниками с нормальной функцией печени. Среднее соотношение концентраций в цельной крови и плазме колебалось от 0,52 до 0,67. В анализе популяционной ФК после перорального применения предполагаемый объем распределения в центральном компартменте (Vc/F) для велпатасвира составил 392 л у стандартного участника (пациент мужского пола с ВГС с нормальной функцией печени или классом А по классификации Чайлда-Пью-Туркотта (CPT A)) [5].

**Метаболизм**

***Софосбувир***

Софосбувир интенсивно метаболизируется при первом прохождении в печени с образованием фармакологически активного аналога нуклеозида трифосфата GS-461203 (рисунок 4-1). Путь метаболической активации включает последовательный гидролиз карбоксилэфирной молекулы, катализируемый человеческим катепсином А (CatA) или карбоксилэстеразой 1 (CES1), и расщепление фосфорамидата нуклеотид-связывающим белком 1 с гистидиновыми триадам 1 (HINT1) с последующим фосфорилированием путем биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов. Дефосфорилирование приводит к образованию нуклеозидного метаболита GS-331007, который не поддается эффективному рефосфорилированию и не обладает активностью в отношении ВГС *in vitro*. Софосбувир и GS-331007 не являются субстратами или ингибиторами ферментов UGT1A1 или CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. После однократного приема внутрь [14C]-софосбувира в дозе 400 мг на GS-331007 приходилось приблизительно> 90 % от общей системной экспозиции [6].

Промежуточный метаболит GS-566500 имеет tmax 1 ч и период полувыведения 2 ч. Основной метаболит GS-331007 достигает максимума через 2 ч и имеет период полувыведения 26 ч. GS-331007 и GS-566500 не являются активными метаболитами [7].

**Рисунок 4-1.** Путь внутриклеточного метаболизма софосбувира (GS-7977).

Изображение выглядит как текст, диаграмма, Шрифт, линия

Автоматически созданное описание

***Велпатасвир***

Велпатасвир был относительно стабилен при инкубации в микросомах или гепатоцитах человека. В исследовании ADME с участием людей большая часть (~99 %) общей радиоактивности в объединенных образцах плазмы крови для измерения AUC была отнесена к исходному соединению, причем 0,4 % и 0,5 % приходились на метаболиты гидрокси-GS-5816-1 (M18) и десметил-GS-5816 (M19). В кале на исходное соединение в среднем приходилось 77 % от введенной дозы, за ним следовали M18 и M19, на которые приходилось 6% и 3% дозы в течение 144 часов после применения, соответственно (рисунок 4-2). Кроме того, в кале были обнаружены 2 неизвестных метаболита M7 и M11, на долю каждого из которых приходилось 2,8 % и 0,5 % от дозы, соответственно [6,7].

**Рисунок 4-2.** Предполагаемые основные пути биотрансформации и выведения велпатасвира (GS-5816) у человека.

Изображение выглядит как шаблон, текст, вышивка

Автоматически созданное описание

**Выведение**

Согласно популяционному ФК анализу, установленное соотношение CL/F у типичного пациента с ВГС (мужчины с нормальной функцией печени/CPT A) составлял 47 л/ч и 352 л/ч, а t½ был равен 19 ч и 0,39 ч для велпатасвира и софосбувира, соответственно [5].

**Софосбувир**

После однократного применения внутрь [14С]-софосбувира в дозе 400 мг средняя общая степень извлечения дозы составила более 92 %, из которых приблизительно 80 %, 14 % и 2,5 % выводились с мочой, калом и выдыхаемым воздухом, соответственно. Большая часть дозы софосбувира, выделенной с мочой, составила GS-331007 (78 %), в то время как 3,5 % было выделено в виде софосбувира. Эти данные указывают на то, что почечный клиренс является основным путем выведения GS-331007, при этом значительная часть активно секретируется. Медианы конечного периода полувыведения софосбувира и GS-331007 после приема препарата Эпклюза составляли 0,5 и 25 часов, соответственно. Несмотря на активную канальцевую секрецию, GS-331007 не является субстратом для почечных переносчиков, включая транспортер органических анионов (OAT) 1 или 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP или MATE1. Софосбувир не является субстратом для транспортеров печеночного захвата, OATP1B1 или 1B3 и OCT1 [5,6].

**Велпатасвир**

В исследовании баланса масс человека после однократного применения 100 мг средняя суммарная степень извлечения [14С]-радиоактивности с мочой и калом составила 95 % при относительном извлечении 0,4 % в моче и 94 % в кале. Велпатасвир был основным соединением, обнаруживаемым в кале, на долю которого приходилось в среднем 77 % введенной дозы. Неизмененный исходный препарат выводился с мочой в количестве менее 0,1 % от дозы. Велпатасвир является субстратом для субстрата переносчиков печеночного захвата: транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B и эффлюксных переносчиков P-gp и BCRP, но не является субстратом для переносчика органических катионов (OCT) 1 [5].

Эти данные указывают на то, что основным путем выведения велпатасвира было выведение исходного препарата с желчью. Медианы конечного периода полувыведения велпатасвира после приема препарата софосбувира+велтапасвира составляла приблизительно 15 часов [6].

**Линейность фармакокинетики**

У велпатасвира наблюдалась нелинейная фармакокинетика после однократного применения в диапазоне доз от 5 до 450 мг. У здоровых участников увеличение экспозиции было более, чем пропорциональным дозе, с 5 до 50 мг и увеличивалось менее, чем пропорционально дозе, при дозах от 50 мг до 450 мг. У пациентов с ВГС после многократного применения препарата не наблюдалось явных систематических отклонений от пропорциональности дозе велпатасвира в диапазоне от 25 до 150 мг. Признаков зависимой от времени ФК для велпатасвира в течение 3-дневного периода обнаружено не было.

Для софосбувира в диапазоне от 200 до 1200 мг не были обнаружены признаки нелинейности. Признаков зависимой от времени фармакокинетика для софосбувира в течение 7-дневного периода обнаружено не было [5,6].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пол и ИМТ***

Популяционный анализ фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, показал, что пол не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира, GS-331007 или велпатасвира [2].

У женщин было более низкое соотношение CL/F велпатасвира и софосбувира по сравнению с мужчинами, в результате чего экспозиция была на 50% и 20% выше, соответственно, по сравнению с мужчинами.

Согласно анализу популяционной фармакокинетики, масса тела (в диапазоне от 40 до 182 кг) не оказывала клинически значимого влияния на экспозицию велпатасвира или софосбувира [8].

***Пациенты пожилого возраста***

Официального ФК исследования у пожилых пациентов не проводилось. Однако влияние возраста (диапазон от 18 до 82 лет) на фармакокинетику софосбувира и велпатасвира было оценено в качестве ковариаты в анализе популяционной фармакокинетика. У пациентов старше 75 лет, получавших велпатасвир, не наблюдалось клинически значимого влияния на экспозицию велпатасвира, однако число пациентов было ограничено (n=14) [8]. Анализ популяционной фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, показал, что в анализируемом возрастном диапазоне (от 18 до 82 лет) возраст не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира, GS-331007 или велпатасвира [6].

***Пациенты педиатрического возраста***

Безопасность и эффективность софосбувира+велпатасвира у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. КФД софосбувира+велпатасвира не показана пациентам младше 18 лет [8].

Фармакокинетику софосбувира, GS-331007 и велпатасвира определяли у детей с генотипом ВГС 1, 2, 3, 4 или 6 в возрасте от 3 лет и старше, инфицированных вирусом гепатита С, получавших ежедневную ФКД велпатасвира+велпатасвира. Экспозиция софосбувира и велпатасвира были изучены в трех группах пациентов: с массой тела более 30 кг, с массой тела от 17 до <30 кг и у детей весом менее 17 кг.

Полученные различия не были клинически значимые. Концентрация GS-331007 и значения AUCtau и Ctau для велпатасвира у детей были аналогичны тем, которые наблюдались у взрослых [2].

**Влияние расовой и этнической принадлежности**

Анализ популяционной ФК софосбувира, GS-331007 и велпатасвира не выявил существенного влияния расы (европеоидная, негроидная, монголоидная и другая) на кинетику какого-либо из 2 соединений [2, 6, 8].

**Почечная недостаточность**

Краткий обзор влияния нарушения функции почек (НФП) разной степени тяжести на экспозицию компонентов препарата КФД софосбувир+велпатасвир по сравнению с участниками с нормальной функцией почек представлен в Таблице 4-1 [6].

**Таблица 4-1.** Влияние нарушения функции почек разной степени тяжести на экспозицию (AUC) софосбувира, GS-331007 и велпатасвира по сравнению с участниками с нормальной функцией почек.

|  | **ВГС-отрицательные участники** | | | | | **ВГС-инфицированные участники** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Легкое НФП (рСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/ 1,73 м2)** | **Умеренное НФП (рСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/  1,73 м2)** | **Тяжелое НФП (рСКФ < 30 мл/мин/  1,73 м2)** | **ТСПН, требующая диализа** | | **Тяжелое НФП (рСКФ < 30 мл/мин/ 1,73 м2)** | **ТСПН, требующая диализа** |
|  | **Применение за 1 ч до диализа** | **Применение через 1 ч после диализа** |
| Софосбувир | 1,6‑кратное ↑ | 2,1‑кратное ↑ | 2,7‑кратное ↑ | 1,3‑кратное ↑ | 1,6‑кратное ↑ | прибл. 2‑кратное↑ | 1,8‑кратное ↑ |
| GS-331007 | 1,6‑кратное ↑ | 1,9‑кратное ↑ | 5,5‑кратное ↑ | ≥ 10‑кратное↑ | ≥ 20‑кратное↑ | прибл. 7‑кратное↑ | 18‑кратное ↑ |
| Велпатасвир | - | - | 1,5‑кратное ↑ | - | - | - | 1,4‑кратное ↑ |
| **Примечание:**  НФП – нарушение функции почек  рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  ТСПН – терминальная стадия почечной недостаточности | | | | | | | |

***Софосбувир***

Фармакокинетика софосбувира была изучена у взрослых пациентов без инфекции ВГС с легким (рСКФ ≥ 50 и < 80 мл/мин/1,73 м2), умеренным (рСКФ ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м2), тяжелым нарушением функции печени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м2) и у пациентов с ТСПН, требующей гемодиализа после однократного приема софосбувира в дозе 400 мг по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ > 80 мл/мин/1,73 м2). GS-331007 активно удаляется с помощью гемодиализа с коэффициентом извлечения приблизительно 53%. После однократного приема софосбувира в дозе 400 мг в результате 4-часового гемодиализа было выведено 18% от введенной дозы [6].

У инфицированных ВГС пациентов с тяжелым нарушением функции почек, получавших софосбувир 200 мг с рибавирином (n=10) или софосбувир 400 мг с рибавирином (n=10) в течение 24 недель или ледипасвир/софосбувир 90/400 мг (n=18) в течение 12 недель, фармакокинетика софосбувира и GS-331007 была сопоставима той, которая наблюдалась у взрослых пациентов с отсутствием ВГС и тяжелым нарушением функции почек [6,8].

***Велпатасвир***

Фармакокинетику велпатасвира изучали при однократном приеме 100 мг у пациентов с отсутствием ВГС и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ < 30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта). Экспозиция (AUC) велпатасвира была примерно на 50% выше при аналогичной Cmax у пациентов с тяжелым нарушением функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. [6,8].

**Печеночная недостаточность**

***Софосбувир***

Фармакокинетика софосбувира была изучена после 7-дневного приема софосбувира 400 мг у пациентов, инфицированных ВГС, с умеренным и тяжелым нарушением функции печени (класс CPT B и C). По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени AUC0-24 софосбувира была на 126% и 143% выше при умеренном и тяжелом нарушении функции печени, в то время как AUC0-24 GS-331007 была на 18% и 9% выше, соответственно. Анализ популяционной фармакокинетики у взрослых пациентов, инфицированных ВГС, показал, что цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз печени) не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию софосбувира и GS-331007 [6,8].

***Велпатасвир***

Фармакокинетика велпатасвира после однократной дозы (100 мг) была изучена у пациентов с умеренным (класс В, CPT-В) и тяжелым (CPT-С) нарушением функции печени. Концентрация в плазме крови (AUC) была незначительно снижена, в то время как Cmax была снижена у пациентов как с умеренным, так и с тяжелым нарушением функции печени по сравнению с участниками с нормальной функцией печени. Период полувыведения велпатасвира был незначительно увеличен у пациентов с НФП по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени [8].

Анализ популяционной фармакокинетики у пациентов, инфицированных ВГС, показал, что цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз печени) не оказывал клинически значимого влияния на экспозицию велпатасвира [6].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

***Влияние других препаратов на фармакокинетику велпатасвира и софосбувира+велпатасвира***

Велпатасвир имеет относительно стабильный метаболизм при инкубации в микросомах и гепатоцитах человека, и большая часть перорально принятой радиоактивной дозы была обнаружена в виде исходного соединения в кале. Основные пути выведения велпатасвира до конца не изучены, однако скорее всего основным путем является выведение с желчью. *In vitro* было установлено, что велпатасвир является субстратом для P-gp и BCRP, и было указано, что он является субстратом OATP1B3, но не субстратом OCT1 или OATP1B1. Велпатасвир вводили как рифампицином как в однократной, так и многократных дозах. Продолжительность многократного введения была достаточно короткой (7 дней) для достижения полного эффекта индукции, но в результате экспозиция уменьшилась на 70-80%. Влияние кетоконазола (ингибитора P-gp и CYP3A4) на экспозицию велпатасвира (повышение AUC на 70%) было ограничено, а однократная доза рифампицина (ингибитор OATP1B1/3 однократно) приводила к увеличению AUC на 47 %. Кроме того, экспозиция велпатасвира была примерно вдвое выше при одновременном применении с CsA (ингибитор различных транспортеров).

Растворимость велпатасивра зависит от pH, поэтому ожидается, что лекарственные препараты, повышающие pH желудка, будут снижать концентрацию велпатасвира в плазме крови. Когда софосбувира+велпатасвира сочетали с фамотидином одновременно или поэтапно (велпатасвир применяли через 12 часов после фамотидина), снижение экспозиции составило приблизительно 10-20% как для софосбувира, так и для велпатасвира. При одновременном применении КФД софосбувира+велпатасвира с омепразолом 20 мг натощак снижение экспозиции софосбувира и велпатасвира (AUC) составило 29% и 46%, соответственно, а при поэтапном (через 12 часов после приема омепразола) - 44% и 55%, соответственно.

Софосбувир+велпатасвир (400+100 мг) был изучен в нескольких комбинациях антиретровирусных препаратов. Для комбинаций элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир дизопроксилфумарат (комбинированный препарат; Стрибилд), ралтегравир+эмтрицитабин/тенофовир дизопроксилфумарат (комбинированная форма; Трувада), эмтрицитабин/рилпивирин/тенофовир дизопроксилфумарат (комбинированный препарат; Комплера/Эвиплера), элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир алафенамид (комбинированный препарат) и долутегравир не наблюдалось увеличения экспозиции велпатасвира либо оно было незначительным. Для комбинации с атазанавир+ритонавир+ эмтрицитабин/тенофовир дизопроксилфумарат (комбинированная форма; Трувада) увеличение было существенным.

Когда софосбувир+велпатасвир применяли вместе с эфавиренц/ мтрицитабин/тенофовир дизопроксилфумарат, экспозиция велпатасвира существенно снижалась (на 50-60%). Экспозиция как велпатасвира, так и софосбувира снижалась до 30-40 % при одновременном применении с дарунавир+ритонавир+эмтрицитабин/тенофовир дизопроксилфумарат и лопинавир усиленный ритонавиром + эмтрицитабин/тенофовир дизопроксилфумарат (комбинированная форма; Трувада) [8].

***Влияние велпатасвира и софосбувира+велпатасвира на фармакокинетику других лекарственных препаратов***

Велпатасвир не вызывал непосредственного ингибирования CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 или UGT1A1. Согласно данным *in vitro*, соответствующего сигнала индукции для AhR (CYP1A2) и CAR (CYP2B6). Был обнаружен сигнал индукции PXR (CYP3A4) *in vitro*, однако, основываясь на клинических данных, взаимодействие, обусловленное индукцией PXR, считается низким.

Исследования *in vitro* показали, что велпатасвир не является ингибитором переносчиков лекарственных препаратов BSEP, MATE1, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OCT2 или NTCP (натрий-таурохолат котранспортирующий полипептид) в клинически значимых концентрациях. *In vitro* велпатасвира продемонстрировал зависимое от концентрации ингибирование OATP1B1, OATP1B3, P-gp и BCRP с IC50, равной 1,5, 0,26, 20,6 и 0,30 мкМ, соответственно. Эти результаты указывают на то, что клинически значимое взаимодействие между велпатасвира и OATP1B1 и 1B3 и ингибирование P-gp и BCRP в кишечнике субстратами велпатасвира исключить нельзя. Способность велпатасвира ингибировать OATP1B1/3, P-gp и BCRP была изучена в клинических исследованиях ЛВ.

Наблюдалось ограниченное влияние на экспозицию циклоспорина (субстрат CYP3A4) (незначительное снижение) при одновременном применении после многократного приема велпатасвира по сравнению с CsA, применяемым отдельно.

Для правастатина (субстрат OATP1B1 и MRP2 и, возможно, CYP3A) экспозиция *in vivo* (AUC) была примерно в 1,4 раза выше при одновременном применении с велпатасвира по сравнению с применением правастатина по отдельности. Экспозиция розувастатина (субстрат OATP1B1/3 и BCRP) была в 2,7 раза выше при одновременном применении с велпатасивра по сравнению с применением розувастатина по отдельности. Медиана периода полувыведения как правастатина, так и розувастатина была одинаковой при применении велпатасвира и без него.

Экспозиция дигоксина (маркер P-gp) увеличивалась при одновременном применении с велпатасвиром по сравнению с применением дигоксина по отдельности.

Можно сделать вывод, что велпатасвир является ингибитором *in vivo* P-gp, BCRP и OATP1B1/3.

Было изучено влияние велпатасвир на ФК репрезентативного гормонального контрацептивного препарата (OК) (норгестимат/этинилэстрадиол). Сопоставимая системная экспозиция норелгестромина и норгестрела была достигнута при одновременном применении ОК с велпатасвиром и без него (экспозиция снижалась примерно на 3-10%). Наблюдалось приблизительно 39% увеличение Cmax и снижение Ctau этинилэстрадиола (приблизительно 17%, точечная оценка 90% ДИ 65, 106) без изменения AUCtau при одновременном применении велпатасивра с OC по сравнению с применением только OC. Комбинация софосбувир+велпатасвир была изучена в нескольких комбинациях антиретровирусных препаратов. Экспозиция тенофовира (TFV) увеличилась во всех когортах с наибольшим увеличением при применении комбинации EFV/FTC/TDF [8].

**Софосбувир**

***Влияние других препаратов на фармакокинетику софосбувира***

Почечная секреция участвует в выведении GS-566500 и GS-331007. Задействованный(-е) транспортер(ы) неизвестен(-ны), однако было показано, что GS-331007 не является субстратом для почечных переносчиков OAT1 или 3, OCT2, MRP2, P-gp, BCRP или MATE1. Софосбувир является субстратом P-gp и BCRP, но не является субстратом для транспортеров печеночного захвата OATP1B1, OATP1B1B3 или OCT1.

Однократная доза CsA в 600 мг оказывала значительное влияние на экспозицию софосбувира, увеличившись в 4,5 раза. Однако экспозиция GS-331007 статистически не отличалась. Такролимус не оказывал влияния на экспозицию софосбувира или его метаболитов.

Влияние рифампицина, сильного индуктора P-gp, *in vivo* на экспозицию софосбувира было значительным. Лекарственные препараты, которые являются сильными индукторами P-gp (например, рифампицин, рифабутин, зверобой, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), противопоказаны при применении софосбувира (Совальди®, пострегистрационная мера EMEA/H/C/002798/II/0018). Кроме того, лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами P-gp (например, окскарбазепин и модафинил), не рекомендуется назначать одновременно с софосбувиром.

***Влияние софосбувира на фармакокинетику других лекарственных препаратов***

Софосбувир и его метаболит GS-331007 не демонстрировали обнаруживаемого *in vitro* ингибирования CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6, CYP3A или UGT1A1.

Индукция CYP3A4 и CYP2B6 наблюдалась *in vitro*. Исследование ЛВ *in vivo* с применением оральных контрацептивов совместно с софосбувиром в течение 7 дней не выявило признаков снижения экспозиции.

Софосбувир и GS-331007 не являются ингибиторами переносчиков лекарственных препаратов P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и OCT1. GS 331007 не является ингибитором OAT1, OCT2 и MATE1.

Исследования ЛВ были проведены с участием здоровых добровольцев и пациентов для оценки влияния софосбувира на ФК метадона, CsA и такролимуса. Кроме того, была проведена оценка влияния этих препаратов на ФК софосбувира и его метаболитов. Экспозиция метадона не изменялась под влиянием софосбувира, равно как и экспозиция CsA и такролимуса, хотя Cmax такролимуса была снижена почти на 30 % [6,8].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

Софосбувир является пангенотипическим ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B ВГС, которая необходима для репликации вируса. Софосбувир — нуклеотидное пролекарственное средство, которое подвергается внутриклеточному метаболизму, в процессе которого формируется фармакологически активный аналог уридин трифосфата (GS-461203), который с помощью NS5B полимеразы GS-461203 может встраиваться в РНК ВГС и действовать как обрыватель цепи. GS-461203 (активный метаболит софосбувира) не является ни ингибитором ДНК- и РНК-полимераз человека, ни ингибитором митохондриальной РНК-полимеразы.

Велпатасвир - ингибитор ВГС, нацеленный на белок NS5A ВГС, который необходим как для репликации РНК, так и для сборки вирионов ВГС. Селекция резистентности *in vitro* и исследования перекрестной резистентности указывают на то, что механизм действия велпатасвира состоит в действии, направленном на NS5A [9].

**Противовирусная активность**

Значения 50% эффективной концентрации (EC50) софосбувира и велпатасвира в отношении полноразмерных или химерных репликонов, кодирующих последовательности NS5B и NS5A из лабораторных штаммов, представлены в Таблице 4-2. Значения EC50 софосбувира и велпатасвира в сравнении с клиническими изолятами представлены в Таблице 4-3 [9].

**Таблица 4-2.** Активность софосбувира и велпатасвира в отношении полноразмерных или химерных лабораторных репликонов.

| **Генотип репликона** | **EC50 софосбувира, нМ\*** | **EC50 велпатасвира, нМ\*** |
| --- | --- | --- |
| 1a | 40 | 0,014 |
| 1b | 110 | 0,016 |
| 2a | 50 | 0,005-0,016\*\*\* |
| 2b | 15\*\* | 0,002-0,006\*\*\* |
| 3a | 50 | 0,004 |
| 4a | 40 | 0,009 |
| 4d | Н/П | 0,004 |
| 5a | 15\*\* | 0,021-0,054\*\*\*\* |
| 6a | 14\*\* | 0,006-0,009 |
| 6e | Н/П | 0,130\*\*\*\* |
| **Примечание:**  Н/Д = нет данных  \* Среднее значение из нескольких экспериментов с одним и тем же лабораторным репликоном.  \*\* Для тестирования использовали стабильные химерные репликоны 1b, несущие гены NS5B из генотипов 2b, 5a или 6a.  \*\*\* Данные из различных штаммов полноразмерных репликонов NS5A или химерных репликонов NS5A, несущих полноразмерные гены NS5A, которые содержат полиморфизмы L31 или M31.  \*\*\*\* Данные из химерного репликона NS5A, несущего аминокислоты NS5A 9-184. | | |

**Таблица 4-3.** Активность софосбувира и велпатасвира в отношении транзиторных репликонов, содержащих NS5A или NS5B, из клинических изолятов.

| **Генотип репликона** | **Репликоны, содержащие NS5B, из клинических изолятов** | | **Репликоны, содержащие NS5А, из клинических изолятов** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Количество клинических изолятов** | **Медиана EC50 софосбувира, нМ (диапазон)** | **Количество клинических изолятов** | **Медиана EC50 велпатасвира, нМ (диапазон)** |
| 1a | 67 | 62 (29-128) | 23 | 0,019 (0,011-0,078) |
| 1b | 29 | 102 (45-170) | 34 | 0,012 (0,005-0,500) |
| 2a | 15 | 29 (14-81) | 8 | 0,011 (0,006-0,364) |
| 2b | Н/П | Н/П | 16 | 0,002 (0,0003-0,007) |
| 3a | 106 | 81 (24-181) | 38 | 0,005 (0,002-1,871) |
| 4a | Н/П | Н/П | 5 | 0,002 (0,001-0,004) |
| 4d | Н/П | Н/П | 10 | 0,007 (0,004-0,011) |
| 4r | Н/П | Н/П | 7 | 0,003 (0,002-0,006) |
| 5a | Н/П | Н/П | 42 | 0,005 (0,001-0,019) |
| 6a | Н/П | Н/П | 26 | 0,007 (0,0005-0,113) |
| 6e | Н/П | Н/П | 15 | 0,024 (0,005-0,433) |
| **Примечание:**  Н/Д = нет данных | | | | |

Присутствие 40 % человеческой сыворотки не оказывало влияния на активность софосбувира, направленную против ВГС, однако снижало такую активность велпатасвира в 13 раз в отношении репликонов генотипа 1а ВГС.

Оценка софосбувира в комбинации с велпатасвиром не выявила антагонистического эффекта в снижении концентрации РНК ВГС в клетках репликонов [9].

**Резистентность**

***В культуре клеток***

Репликоны ВГС со сниженной чувствительностью к софосбувиру были отобраны в культуре клеток для нескольких генотипов, включая 1b, 2a, 2в, 3a, 4a, 5a и 6a. Пониженная чувствительность к софосбувиру ассоциировалась с первичной заменой S282T в NS5B всех исследованных генотипов репликонов ВГС. Сайт-направленный мутагенез подтвердил, что замена S282T в репликонах генотипов 1-6 ответственна за снижение в 2–18 раз чувствительности к софосбувиру и уменьшение способности вируса к репликации на 89 99 % по сравнению с ВГС дикого типа. В биохимических анализах способность активного трифосфата софосбувира (GS-461203) ингибировать рекомбинантную полимеразу NS5B генотипов 1b, 2a, 3a и 4a, экспрессирующую замену S282T, была снижена по сравнению с его способностью ингибировать рекомбинантную полимеразу NS5B дикого типа, о чем свидетельствует увеличение 50 % ингибирующей концентрации (IC50) в 8,5-24 раза [9].

Отбор репликонов ВГС *in vitro* со сниженной чувствительностью к велпатасвиру был проведен в культуре клеток для нескольких генотипов, включая 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a. Варианты были отобраны в позициях NS5A, связанных с резистентностью 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 и 93. Вариантами, ассоциированными с резистентностью (RAV), отобранными в 2 или более генотипах, были F28S, L31I/V и Y93H. Сайт-направленный мутагенез известных RAV NS5A показал, что заменами, приводящими к > 100 кратному снижению чувствительности к велпатасвиру, являются M28G, A92K и Y93H/N/R/W в генотипе 1a, A92K в генотипе 1b, C92T и Y93H/N в генотипе 2b, Y93H в генотипе 3 и L31V и P32A/L/Q/R в генотипе 6. Ни одна из индивидуальных замен, изученных для генотипов 2а, 4а или 5а, не приводила к снижению чувствительности к велпатасвиру более чем в 100 раз. Комбинации этих вариантов часто демонстрировали большее снижение чувствительности к велпатасвиру, чем отдельные RAV [9].

***В клинических исследованиях***

*Исследования у пациентов без цирроза печени и пациентов с компенсированным циррозом печени*

В объединенном анализе пациентов без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, которые получали препарат софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель в 3 исследованиях III фазы, 12 пациентов (2 с генотипом 1 и 10 с генотипом 3) были квалифицированы для анализа резистентности из-за вирусологической неэффективности. Еще один пациент с исходной инфекцией ВГС генотипа 3 был повторно инфицирован ВГС генотипа 1а при вирусологической неэффективности и был исключен из вирусологического анализа. Ни у одного пациента с генотипом ВГС 2, 4, 5 или 6 не наблюдалось вирусологической неэффективности.

Из 2 пациентов с генотипом 1 с вирусологической неэффективностью у одного пациента был вирус с возникшим NS5A RAV Y93N, тогда как у другого пациента был вирус с возникшими RAV к ингибиторам NS5A L31I/V и Y93H при вирусологической неэффективности. У обоих пациентов исходно был выявлен вирус, содержащий RAV к ингибиторам NS5A. У 2 пациентов при неэффективности RAV NS5B к нуклеозидным ингибиторам (НИ) не наблюдалось.

Из 10 пациентов с генотипом 3 с вирусологической неэффективностью Y93H наблюдалась у всех 10 пациентов при неэффективности (у 6 Y93H появилась после лечения, у 4 пациентов Y93H имела место исходно и после лечения). У 10 пациентов при неэффективности RAV NS5B к НИ не наблюдалось [9].

*Исследования у пациентов с декомпенсированным циррозом печени*

В одном исследовании III фазы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, которые получали софосбувир+велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель, 3 пациента (1 с генотипом 1 и 2 с генотипом 3) были квалифицированы для анализа резистентности из-за вирусологической неэффективности. Ни у одного пациента с генотипом ВГС 2 или 4 в группе софосбувир+велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель не наблюдалось вирусологической неэффективности.

У 1 пациента с генотипом ВГС 1 с вирусологической неэффективностью не было обнаружено RAV к ингибиторам NS5A или NS5B при подтверждении неэффективности.

Из 2 пациентов с генотипом 3 с вирусологической неэффективностью у одного при подтверждении неэффективности проявился RAV к ингибиторам NS5A Y93H. У другого пациента был вирус с Y93H исходно и вирусологическая неэффективность, а также были обнаружены низкие уровни (< 5 %) NS5B RAV к НИ N142T и E237G исходно. Фармакокинетические данные этого пациента свидетельствовали о несоблюдении режима лечения.

В этом исследовании у 2 пациентов, получавших препарат софосбувир+велпатасвир в течение 12 или 24 недель без рибавирина, наблюдалась возникшая мутация NS5B S282T при низких уровнях (< 5 %) наряду с L159F [9].

**Влияние исходных вариантов, ассоциированных с резистентностью ВГС, на исход лечения**

***Исследования у пациентов без цирроза печени и пациентов с компенсированным циррозом печени***

Были проведены анализы для изучения связи между ранее существовавшими исходными уровнями RAV к ингибиторам NS5A и результатами лечения у пациентов без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени в 3 клинических исследованиях III фазы (ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3). Из 1035 пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир в 3 клинических исследованиях III фазы, 1023 пациента были включены в анализ RAV к ингибиторам NS5A; 7 пациентов были исключены, поскольку у них не было устойчивого вирусологического ответа (SVR12) или вирусологической неэффективности, и еще 5 пациентов были исключены из-за неудачного секвенирования гена NS5A. В объединенном анализе исследований III фазы у 380/1023 (37 %) пациентов исходно вирус содержал RAV к ингибиторам NS5A. Пациенты, инфицированные ВГС генотипов 2, 4 и 6, имели более высокую распространенность RAV к ингибиторам NS5A (70 %, 63 % и 52 %, соответственно) по сравнению с пациентами, инфицированными ВГС генотипа 1 (23 %), генотипа 3 (16 %) и генотипа 5 (18 %).

Исходные RAV не оказывали существенного влияния на показатели УВО12 у пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 4, 5 и 6, как показано в Таблице 4-4. Пациенты с генотипом 3 с RAV к ингибиторам NS5A Y93H, исходно имели более низкую частоту достижения УВО12, чем пациенты без Y93H, после лечения препаратом софосбувиром+велпатасвиром в течение 12 недель, как показано в Таблице 4-5. В исследовании ASTRAL-3 RAV Y93H был обнаружен исходно у 9 % пациентов, получавших препарат софосбувир+велпатасвир.

**Таблица 4-4.** УВО12 у пациентов с исходными RAV к ингибиторам NS5A или без них в зависимости от генотипа ВГС (исследования ASTRAL-1, ASTRAL-2 и ASTRAL-3).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Эпклюза, 12 недель** | | | |
|  | **Генотип 1** | **Генотип 3** | **Генотипы 2, 4, 5 или 6** | **Всего** |
| С любыми исходными RAV к ингибиторам NS5A | 97 % (73/75) | 88 % (38/43) | 100 % (262/262) | 98 % (373/380) |
| Без исходных RAV к ингибиторам NS5A | 100 % (251/251) | 97 % (225/231) | 100 % (161/161) | 99 % (637/643) |

**Таблица 4-5.** УВО12 у пациентов с исходным Y93H и без него, 1 % пограничный уровень (популяция для анализа резистентности) ASTRAL 3.

|  | **Эпклюза, 12 недель** | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Все участники**  **(n = 274)** | **Цирроз**  **(n = 80)** | **Без цирроза**  **(n = 197)** |
| Всего | 95,3 % (263/274) | 91,3 % (73/80) | 97,9 % (190/194) |
| 95 % ДИ | 92,9 - 98,0 % | 82,8 - 96,4 % | 92,8 - 98,6 % |
| SVR с Y93H | 84,0 % (21/25) | 50,0 % (2/4) | 90,5 % (19/21) |
| 95 % ДИ | 63,9 - 95,5 % | 6,8 - 93,2 % | 69,6 - 98,8 % |
| SVR без Y93H | 96,4 % (242/249) | 93,4 % (71/76) | 98,8 % (171/173) |
| 95 % ДИ | 94,3 - 98,9 % | 85,3 - 97,8 % | 95,9 - 99,9 % |

RAV к НИ NS5B S282T не были обнаружены в исходной последовательности NS5B ни у одного пациента в исследованиях III фазы. УВО12 был достигнут у всех 77 пациентов, у которых исходно имелись RAV к НИ NS5B, включая N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I и S282G+V321I [9].

***Исследования у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс В по классификации CPT)***

Были проведены анализы для изучения связи между ранее существовавшими исходными показателями RAV к ингибиторам NS5A и результатами лечения пациентов с декомпенсированным циррозом печени в рамках одного исследования III фазы (ASTRAL-4). Из 87 пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир+рибавирин, 85 пациентов были включены в анализ RAV к ингибиторам NS5A; 2 пациента были исключены, поскольку у них не было ни УВО12, ни вирусологической неэффективности. Среди пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель, 29 % (25/85) пациентов имели исходный вирус с RAV к ингибиторам NS5A: 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13), и 50 % (1/2) для пациентов с генотипами 1, 2, 3 и 4 ВГС, соответственно.

УВО12 у пациентов с исходными RAV к ингибиторам NS5A или без них в группе софосбувир+велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель для данного исследования показан в таблице 4-6 [9].

**Таблица 4-6.** УВО12 у пациентов с исходными RAV к ингибиторам NS5A или без них в зависимости от генотипа ВГС (исследование ASTRAL-4).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Эпклюза + RBV, 12 недель** | | | |
| **Генотип 1** | **Генотип 3** | **Генотипы 2 или 4** | **Всего** |
| С любыми исходными RAV к ингибиторам NS5A | 100 % (19/19) | 50 % (1/2) | 100 % (4/4) | 96 % (24/25) |
| Без исходных RAV к ингибиторам NS5A | 98 % (46/47) | 91 % (10/11) | 100 % (2/2) | 98 % (58/60) |

У единственного пациента с генотипом 3, у которого исходно были RAV к ингибиторам NS5A и которому не удалось достичь УВО12, исходно была замена NS5A Y93H; фармакокинетические данные этого пациента свидетельствовали о несоблюдении режима лечения.

У трех пациентов в группе софосбувир+велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель исходно имелись RAV к НИ NS5B (N142T и L159F), и у всех трех пациентов был достигнут УВО12 [9].

**Дети**

Наличие RAV к ингибиторам NS5A и NS5B не оказывало влияния на исход лечения; все пациенты с исходными RAV к НИ NS5A (n=29) или NS5B (n=6) достигли УВО после 12 недель лечения препаратом софосбувир+велпатасвир [9].

**Перекрестная резистентность**

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что большинство RAV к ингибиторам NS5A, которые обусловливают резистентность к ледипасвиру и даклатасвиру, оставались чувствительными к велпатасвиру. Велпатасвир был полностью активен в отношении замены S282T, связанной с резистентностью к софосбувиру, в NS5B, в то время как все замены, связанные с резистентностью к велпатасвиру, в NS5A были полностью чувствительны к софосбувиру. Как софосбувир, так и велпатасвир были полностью активны в отношении замен, связанных с резистентностью к другим классам противовирусных препаратов прямого действия с различными механизмами действия, таким как ненуклеозидные ингибиторы NS5B и ингибиторы протеазы NS3.

Эффективность препарата софосбувир+велпатасвир не оценивали у пациентов с неэффективностью предыдущих схем, включавших ингибитор NS5A [9].

***Вторичная фармакология***

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Cофосбувир, включая активные метаболиты, не являются ингибиторами или индукторами изоферментов CYP450.

Велпатасвир является субстратом CYP3A4, CYP2C8 и CYP2B6, а также субстратом и ингибитором P-гликопротеина (P-gp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и полипептида, переносящего органические анионы (OATP).

Одновременное применение велпатасвира с индукторами CYP3A или P-gp противопоказано, поскольку может уменьшить плазменные концентрации велпатасвира, что приводит к уменьшению его терапевтического эффекта.

Одновременное применение велпатасвира с сильными ингибиторами CYP3A увеличивает плазменные концентрации велпатасвира, и их одновременное применение не рекомендуется.

Велпатасвир, являясь ингибиторами лекарственных транспортеров BCRP, может увеличивать плазменные концентрации одновременно применяемых субстратов BCRP.

Одновременное применение софосбувира с амиодароном может привести к развитию брадикардии [10].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Доза софосбувира во всех исследованиях составляла 400 мг. Комбинацию софосбувир+велтапасфир 25+100 мг +/- рибавирин применяли в программе исследований II фазы, тогда как комбинированный препарат с фиксированными дозами софосбувир+велпатасвир (400+100 мг) применяли в 4 исследованиях III фазы. Специальные исследования были проведены для генотипа 2 (в настоящее время отсутствует режим, не содержащий рибавирин), генотипа 3 (наиболее проблемный генотип при режимах, не содержащих ИФН) и для особой популяции с декомпенсированным циррозом печени.

Эффективность препарата софосбувир+велпатасвир оценивали в 3 исследованиях III фазы у пациентов с генотипом ВГС 1-6 с компенсированным циррозом печени или без него, в одном исследовании III фазы у пациентов с генотипом ВГС 1-6 с декомпенсированным циррозом печени, в одном исследовании III фазы у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 с генотипом ВГС 1-6 и в одном исследовании II фазы у пациентов с ВГС и ТСПН, нуждающихся в диализе, как указано в Таблице 4-7.

**Таблица 4-7.** Исследования препарата софосьувир+велпатасвир у пациентов с генотипом ВГС 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

| **Исследование** | **Популяция** | **Группы исследования**  **(Число пациентов, получавших лечение)** |
| --- | --- | --- |
| ASTRAL-1 | Генотипы 1, 2, 4, 5 и 6  TN и TE, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени | Эпклюза 12 недель (624)  Плацебо 12 недель (116) |
| ASTRAL-2 | Генотип 2  TN и TE, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени | Эпклюза 12 недель (134)  SOF+RBV 12 недель (132) |
| ASTRAL-3 | Генотип 3  TN и TE, без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени | Эпклюза 12 недель (277)  SOF+RBV 24 недели (275) |
| ASTRAL-4 | Генотипы 1, 2, 3, 4, 5 и 6  TN и TE, класс В по классификации CPT, декомпесированный цирроз | Эпклюза 12 недель (90)  Эпклюза + RBV 12 недель (87)  Эпклюза 24 недели (90) |
| ASTRAL-5 | Генотипы 1, 2, 3, 4, 5 и 6  TN и TE, без цирроза или с декомпесированным циррозом, с коинфекцией ВГС-ВИЧ-1 | Эпклюза 12 недель (106) |
| GS-US-342-4062 | TN и TE лечение и ранее получавшие лечение, с ТСПН, требующей диализа | Эпклюза 12 недель (59) |
| **Примечание:**  TN = пациенты, ранее не получавшие лечения; TE = пациенты, ранее получавшие лечение (включая тех, у кого была неэффективной терапия на основе пэгинтерферона альфа + рибавирин с ингибитором протеазы ВГС или без него) | | |

Доза рибавирина определялась в зависимости от массы тела (1000 мг в сутки назначали в виде 2 отдельных доз пациентам с массой тела < 75 кг и 1200 мг - пациентам с массой тела ≥ 75 кг) и применялась в виде двух отдельных доз при использовании в комбинации с софосбувиром в исследованиях ASTRAL-2 и ASTRAL-3 или в комбинации с софосбувиром+велпатасвиром в исследовании ASTRAL-4. Коррекцию дозы рибавирина проводили в соответствии с инструкцией по применению препарата. Значения концентрации РНК ВГС в сыворотке крови измеряли в ходе клинических исследований с использованием теста COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (версия 2.0) с нижним пределом количественного определения (НПКО) 15 МЕ/мл. Устойчивый вирусологический ответ (УВО12), определяемый как концентрация РНК ВГС ниже НПКО через 12 недель после прекращения лечения, был первичной конечной точкой по определению частоты излечения от ВГС [9].

Общее число включенных пациентов составило 2603: 1302 в исследованиях III фазы, 802 - II фазы и 499 - I фазы. В Таблице 4-8 приведен дизайн клинических исследований, подтверждающих эффективность комбинации софосбувир+велпатасвир [11].

**Таблица 4-8.** Клинические исследования, подтверждающие эффективность, для программы клинических исследований софосбувир+велпатасвир.

| **Номер исследования** | **Дизайн исследования** | **Схема лечения** | **Популяция участников** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Генотип ВГС (N)** | **Предшествующая терапия ВГС** | | **Статус цирроза** |
| **II фаза, SOF+VEL, оценка дозы/продолжительности и исследования эффективности** | | | | | | |
| GS-US-342-0102 | рандомизированное, открытое | SOF + VEL 25/50 мг без RBV в течение 12 недель  или  +/- RBV в течение 8 недель | 1, 2, 3, 4, 5 или 6  GT 1: 175;  GT 2: 124;  GT 3: 54;  GT 4: 14;  GT 5: 1;  GT 6: 9 | Ранее не получали лечения | | Ни у одного пациента не было цирроза. |
| GS-US-342-0109 | рандомизированное, открытое | SOF + VEL 25/50 мг  +/- RBV в течение 12 недель. | 1 или 3  Генотип 1: 112;  Генотип 3: 211 | Ранее получали лечение | | Примерно у 50 % пациентов был цирроз. |
| GS-US-337-012 2 (ELECTRON‑2; когорта 4) | открытое | SOF + VEL 25/50 мг  +/- RBV в течение 8 недель. | 3 (n = 104) | Ранее получали лечение | | Ни у одного пациента не было цирроза. |
| **Исследования эффективности SOF/VEL III фазы** | | | | | | |
| GS-US-342-1138 (ASTRAL-1) | рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование | SOF/VEL или плацебо в течение 12 недель | 1, 2, 4, 5 или 6  (GT 1: 393;  GT 2: 125;  GT 4: 138;  GT 5: 35;  GT 6: 49) | Ранее не получали лечения/ранее получали лечение | До 20 % пациентов имели цирроз. | |
| GS-US-342-1139 (ASTRAL-2) | SOF/VEL или SOF+RBV в течение 12 недель | GT 2 (n=266) |
| GS-US-342-1140 (ASTRAL-3) | SOF+RBV 12 недель  или  SOF+RBV 24 недели | GT 3 (n=552) |
| GS-US-342-1137 (ASTRAL-4) | рандомизированное, открытое | SOF+RBV 12 недель  SOF/VEL+ RBV 12 недель  SOF+RBV 24 недели | 1, 2, 3, 4 или 6  (Генотип 1: 207;  Генотип 2: 12;  Генотип 3: 39;  Генотип 4: 8;  Генотип 6: 1) | Ранее не получали лечения/ранее получали лечение | У всех был декомпенсированный цирроз печени, класс В по шкале Чайлда-Пью | |
| **Примечание:**  SOF - софосбувир  VEL - велпатасвир  GT - генотип  RBV - рибавирин | | | | | | |

***Клинические исследования у взрослых пациентов без цирроза печени и пациентов с компенсированным циррозом печени с ВГС генотипов 1, 2, 4, 5 и 6 - ASTRAL-1 (исследование 1138)***

ASTRAL-1 представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали применение комбинации софосбувира+велтапасвира в течение 12 недель по сравнению с 12 неделями применения плацебо у пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 4, 5 или 6. Пациенты с ВГС генотипов 1, 2, 4 или 6 были рандомизированы в соотношении 5:1 для лечения препаратом Эпклюза в течение 12 недель или плацебо в течение 12 недель. Пациенты с ВГС генотипа 5 были включены в группу софосбувира+велтапасвира. Рандомизация была стратифицирована по генотипу ВГС (1, 2, 4, 6 и не установленный) и наличию или отсутствию цирроза печени.

Демографические и исходные характеристики между группами пкомбинации софосбувира+велтапасвира и плацебо были сбалансированными. Из 740 получавших лечение пациентов медиана возраста составляла 56 лет (диапазон: от 18 до 82 лет); 60% пациентов были мужского пола; 79% были европеоидной расы, 9% - негроидной расы; у 21% исходный индекс массы тела составлял не менее 30 кг/м2; доля пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 4, 5 или 6 была равна 53 %, 17 %, 19 %, 5 % и 7 %, соответственно; 69 % имели аллели IL28B, отличные от CC (CT или TT); у 74 % исходные концентрации РНК ВГС составляли как минимум 800 000 МЕ/мл; 19 У % был компенсированный цирроз печени, 32 % пациентов ранее получали лечение [9].

В Таблице 4-9 представлен устойчивый вирусологический ответ в исследовании ASTRAL-1 по генотипам ВГС. Ни один пациент в группе плацебо не достиг УВО12.

**Таблица 4-9.** УВО12 в исследовании ASTRAL-1 по генотипу ВГС.

|  | **Эпклюза 12 недель (624)** | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Всего (все генотипы)**  **(n = 624)** | **GT-1** | | | **GT-2**  **(n = 104)** | **GT-4**  **(n = 116)** | **GT-5**  **(n = 35)** | **GT-6**  **(n = 41)** |
|  | **GT-1a**  **(n = 210)** | **GT-1b**  **(n = 118)** | **Всего**  **(n = 328)** |
| УВО12 | 99 % (618/624) | 98 % (206/210) | 99 % (117/118) | 98 %  (323/328) | 100 % (104/104) | 100 % (116/116) | 97 % (34/35) | 100 % (41/41) |
| Исход у пациентов без УВО12 | | | | | | | | |
| Вирусологическая неэффективность во время лечения | 0/624 | 0/210 | 0/118 | 0/328 | 0/104 | 0/116 | 0/35 | 0/41 |
| Рецидив\* | < 1 %  (2/623) | < 1 %  (1/209) | 1 %  (1/118) | 1 %  (2/327) | 0/104 | 0/116 | 0/35 | 0/41 |
| Другое\*\* | 1 % (4/624) | 1 % (3/210) | 0/118 | 1 % (3/328) | 0/104 | 0/116 | 3 % (1/35) | 0/41 |
| **Примечания:**  GT = Генотип  \* Знаменателем рецидива является количество пациентов с концентрацией РНК ВГС < НПКО на момент последнего обследования во время лечения.  \*\* «Другое» включает пациентов, у которых не был достигнут SVR12 и которые не соответствовали критериям вирусологической неэффективности. | | | | | | | | |

***Взрослые пациенты с инфекцией ВГС генотипа 2 – ASTRAL-2 (исследование 1139)***

Исследование ASTRAL-2 представляло собой рандомизированное открытое исследованием, в котором оценивали 12 недель применение комбинации софосбувира+велтапасвира по сравнению с 12 неделями применения кобинации софосбувира+рибавирина у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для применения комбинации софосбувира+велтапасвира в течение 12 недель или кобинации софосбувира+рибавирина в течение 12 недель. Рандомизация была стратифицирована в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени и предшествующего опыта лечения («ранее не получали лечения» *или* «ранее получали лечение») [9]. Демографические и исходные характеристики в двух группах лечения были сбалансированными. Среди 266 получавших лечение пациентов медиана возраста составляла 58 лет (диапазон: от 23 до 81 года); 59% пациентов были мужского пола; 88% были европеоидной расы, 7% - негроидной расы; у 33% исходный индекс массы тела составлял не менее 30 кг/м2; 62% имели аллели IL28B, отличные от CC (CT или TT); у 80% исходная концентрация РНК ВГС составляла как минимум 800 000 МЕ/мл, у 14% имел место компенсированный цирроз печени; 15% пациентов ранее получали лечение [9]. Назначение комбинации софосбувира+велтапасвира в течение 12 недель продемонстрировало статистическое превосходство (р = 0,018) по сравнению с комбинацией софосбувир+рибавирин в течение 12 недель (разница между группами лечения +5,2 %; 95% доверительный интервал: от +0,2 до +10,3 %) [9]. В Таблице 4-10 представлен УВО12 для исследования ASTRAL-2.

**Таблица 4-10.** УВО12 в исследовании ASTRAL-2 (ВГС генотипа 2).

|  | **Эпклюза**  **12 недель**  **(n = 134)** | **SOF+RBV**  **12 недель**  **(n = 132)** |
| --- | --- | --- |
| УВО12 | 99 % (133/134) | 94 % (124/132) |
| Исход у пациентов без SVR12 | | |
| Вирусологическая неэффективность во время лечения | 0/134 | 0/132 |
| Рецидив\* | 0/133 | 5 % (6/132) |
| Другое\*\* | 1 % (1/134) | 2 % (2/132) |
| **Примечания:**  \* Знаменателем рецидива является количество пациентов с концентрацией РНК ВГС < НПКО на момент последнего обследования во время лечения.  \*\* «Другое» включает пациентов, у которых не был достигнут SVR12 и которые не соответствовали критериям вирусологической неэффективности. | | |

***Взрослые пациенты с инфекцией ВГС генотипа 3 – ASTRAL-3 (исследование 1140)***

ASTRAL-3 представляло собой рандомизированное открытое исследование, в котором оценивали 12 недель комбинации софосбувира+велтапасвира по сравнению с 24 неделями лечения софосбувир+рибавирин у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для применения комбинации софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель или софосбувир+рибавирин в течение 24 недель. Рандомизация была стратифицирована в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени и предшествующего опыта лечения («ранее не получали лечения» *или* «ранее получали лечение») [9].

Демографические и исходные характеристики в двух группах лечения были сбалансированными. Среди 552 получавших лечение пациентов медиана возраста составляла 52 года (диапазон: от 19 до 76 лет); 62% пациентов были мужского пола; 89% были европеоидной расы, 9% - монголоидной расы; 1 % - негроидной расы; у 20% исходный индекс массы тела составлял не менее 30 кг/м2; 61 % имели аллели IL28B, отличные от CC (CT или TT); у 70% исходная концентрация РНК ВГС составляла как минимум 800 000 МЕ/мл, у 30% имел место компенсированный цирроз печени; 26% пациентов ранее получали лечение. Применение комбинации софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель продемонстрировало статистическое превосходство (р < 0,001) по сравнению с комбинацией софосбувир+рибавирин в течение 24 недель (разница между группами лечения +14,8%; 95% доверительный интервал: от +9,6 до +20,0%) [9]. В Таблице 4-11 представлен УВО12 для исследования ASTRAL-3.

**Таблица 4-11.** УВО12 в исследовании ASTRAL-3 (генотип ВГС 3).

|  | **Эпклюза**  **12 недель**  **(n = 277)** | **SOF+RBV**  **24 недели**  **(n = 275)** |
| --- | --- | --- |
| УВО12 | 95 % (264/277) | 80 % (221/275) |
| Исход у пациентов без SVR12 | | |
| Вирусологическая неэффективность во время лечения | 0/277 | < 1 % (1/275) |
| Рецидив\* | 4 % (11/276) | 14 % (38/272) |
| Другое\*\* | 1 % (2/277) | 5 % (15/275) |
| **Примечания:**  \* Знаменателем рецидива является количество пациентов с концентрацией РНК ВГС < НПКО на момент последнего обследования во время лечения.  \*\* «Другое» включает пациентов, у которых не был достигнут SVR12 и которые не соответствовали критериям вирусологической неэффективности. | | |

***Клинические исследования у пациентов с декомпенсированным циррозом печени – ASTRAL-4 (исследование 1137)***

ASTRAL-4 было рандомизированным открытым исследованием с участием пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и циррозом печени класса В по классификации CPT. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для назначения софосбувира+велпатасвира в течение 12 недель, софосбувира+велпатасвира+рибавирина в течение 12 недель или софосбувира+велпатасвира в течение 24 недель. Рандомизация была стратифицирована по генотипу ВГС (1, 2, 3, 4, 5, 6 и не установленный) [9].

Демографические и исходные характеристики в группах лечения были сбалансированными. Среди 267 получавших лечение пациентов медиана возраста составляла 59 лет (диапазон: от 40 до 73 лет); 70% пациентов были мужского пола; 90 % были европеоидной расы, 6% - негроидной расы; у 42% исходный индекс массы тела составлял не менее 30 кг/м2. Доли пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6 были следующими: 78%, 4%, 15%, 3%, и < 1% (1 пациент), соответственно. В исследование не было включено ни одного пациента с инфекцией ВГС генотипа 5. У 76% пациентов были аллели IL28B, отличные от CC (CT или TT); у 56% исходная концентрация РНК ВГС составляла не менее 800 000 МЕ/мл, 55% ранее получали лечение; у 90% и 9 % пациентов был цирроз печени класса В и ≤ 15 баллов по модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) исходно, соответственно [9]. В Таблице 4-12 представлен УВО12 для исследования ASTRAL-4 по генотипам ВГС.

**Таблица 4-12.** УВО12 в исследовании ASTRAL-4 по генотипу ВГС.

|  | **Эпклюза**  **12 недель**  **(n = 90)** | **Эпклюза + RBV**  **12 недель**  **(n = 87)** | **Эпклюза**  **24 недели**  **(n = 90)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Общий УВО12 | 83 % (75/90) | 94 % (82/87) | 86 % (77/90) |
| Генотип 1 | 88 % (60/68) | 96 % (65/68) | 92 % (65/71) |
| Генотип 1а | 88 % (44/50) | 94 % (51/54) | 93 % (51/55) |
| Генотип 1b | 89 % (16/18) | 100 % (14/14) | 88 % (14/16) |
| Генотип 3 | 50 % (7/14) | 85 % (11/13) | 50 % (6/12) |
| Генотип 2, 4 и 6 | 100 % (8/8)\* | 100 % (6/6)\*\* | 86 % (6/7)\*\*\* |
| **Примечание:**  \* n = 4 для генотипа 2 и n = 4 для генотипа 4.  \*\* n = 4 для генотипа 2 и n = 2 для генотипа 4.  \*\*\* n = 4 для генотипа 2, n = 2 для генотипа 4 и n = 1 для генотипа 6. | | | |

В Таблице 4-13 представлены вирусологические исходы у пациентов с ВГС генотипа 1 или 3 в исследовании ASTRAL-4. Ни у одного пациента с генотипом ВГС 2, 4 или 6 не наблюдалось отсутсвия вирусологической неэффективности [9].

**Таблица 4-13.** Вирусологические исходы у пациентов с инфекцией ВГС генотипов 1 и 3 в исследовании ASTRAL-4.

|  | **Эпклюза, 12 недель** | **Эпклюза + RBV, 12 недель** | **Эпклюза, 24 недели** |
| --- | --- | --- | --- |
| Вирусологическая неэффективность (рецидив и неэффективность во время лечения) | | | |
| Генотип 1\* | 7 % (5/68) | 1 % (1/68) | 4 % (3/71) |
| Генотип 1а | 6 % (3/50) | 2 % (1/54) | 4 % (2/55) |
| Генотип 1b | 11 % (2/18) | 0 % (0/14) | 6 % (1/16) |
| Генотип 3 | 43 % (6/14) | 15 % (2\*\*/13) | 42 % (5\*\*\*/12) |
| Другое\*\*\*\* | 5 % (4/82) | 2 % (2/81) | 5 % (4/83) |
| **Примечание:**  \* Ни у одного пациента с ВГС генотипа 1 не было вирусологической неэффективности во время лечения.  \*\* У одного пациента во время лечения наблюдалась вирусологическая неэффективность; фармакокинетические данные этого пациента свидетельствовали о несоблюдении режима лечения.  \*\*\* У одного пациента во время лечения наблюдалась вирусологическая неэффективность.  \*\*\*\* «Другое» включает пациентов, у которых не был достигнут УВО12 и которые не соответствовали критериям вирусологической неэффективности. | | | |

#### Изменения параметров в системе оценки CPT у пациентов, достигших УВО12 в ASTRAL-4 (все 3 схемы), показаны в Таблице 4-14.

**Таблица 4-14.** Изменения показателей CPT от исходного уровня к 12 й и 24 й неделям после лечения у пациентов, достигших УВО12, ASTRAL-4.

|  | **Альбумин** | **Билирубин** | **MHO** | **Асцит** | **Энцефалопатия** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **12-я неделя после лечения (N = 236), % (n/N)** | | | | | |
| Снижение балла (улучшение) | 34,5 %  (79/229) | 17,9 %  (41/229) | 2,2 %  (5/229) | 7,9 %  (18/229) | 5,2 %  (12/229) |
| Без изменений | 60,3 %  (138/229) | 76,4 %  (175/229) | 96,5 %  (221/229) | 89,1 %  (204/229) | 91,3 %  (209/229) |
| Повышение балла (ухудшение) | 5,2 %  (12/229) | 5,7 %  (13/229) | 1,3 %  (3/229) | 3,1 %  (7/229) | 3,5 %  (8/229) |
| Без оценки | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| **24-я неделя после лечения (N = 236), % (n/N)** | | | | | |
| Снижение балла (улучшение) | 39,4 %  (84/213) | 16,4 %  (35/213) | 2,3 %  (5/213) | 15,0 %  (32/213) | 9,4 %  (20/213) |
| Без изменений | 54,0 %  (115/213) | 80,8 %  (172/213) | 94,8 %  (202/213) | 81,2 %  (173/213) | 88,3 %  (188/213) |
| Повышение балла (ухудшение) | 6,6 %  (14/213) | 2,8 %  (6/213) | 2,8 %  (6/213) | 3,8 %  (8/213) | 2,3 %  (5/213) |
| Без оценки | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| **Примечание:**  Исходная частота возникновения асцита: 20 % - отсутствует, 77 % - легкий/умеренный, 3 % - тяжелый  Исходная частота возникновения энцефалопатии: 38 % - нет, 62 % - 1-2 й степени. | | | | | |
|  | | | | | |

***Клинические исследования у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 - ASTRAL-5 (исследование 1202)***

В исследовании ASTRAL-5 оценивали 12 недельный курс лечения препаратом софосбувир+велпатасвир у пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3 или 4, которые имели коинфекцию ВИЧ-1 (генотипы ВГС 5 и 6 допускались, но такие пациенты не были включены). Пациенты получали стабильную антиретровирусную терапию ВИЧ-1, которая включала эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или абакавир/ламивудин, назначаемые с усиленным ритонавиром ингибитором протеазы (атазанавир, дарунавир или лопинавир), рилпивирин, ралтегравир или эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат/элвитегравир/кобицистат.

Среди 106 получавших лечение пациентов медиана возраста составляла 57 лет (диапазон: от 25 до 72 лет); 86 % пациентов были мужского пола; 51 % были европеоидной расы; 45 % - негроидной расы; у 22 % исходный индекс массы тела был > 30 кг/м2; у 19 пациентов (18 %) был компенсированный цирроз печени; 29 % ранее получали лечение. Общее среднее количество CD4+ составило 598 клеток/мкл (диапазон: 183-1513 клеток/мкл).

В Таблице 4-15 представлен УВО12 для исследования ASTRAL-5 по генотипам ВГС.

**Таблица 4-15.** УВО12 в исследовании ASTRAL-5 по генотипу ВГС.

|  | **Эпклюза, 12 недель**  **(n = 106)** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Всего**  **(все генотипы)**  **(n = 106)** | **GT-1** | | | **GT-2**  **(n = 11)** | **GT-3**  **(n = 12)** | **GT-4**  **(n = 5)** |
|  | **GT-1a**  **(n = 66)** | **GT-1b**  **(n = 12)** | **Всего**  **(n = 78)** |
| УВО12 | 95 %  (101/106) | 95 %  (63/66) | 92 %  (11/12) | 95 %  (74/78) | 100 %  (11/11) | 92 %  (11/12) | 100 %  (5/5) |
| Исход у пациентов без УВО | | | | | | | |
| Вирусологическая неэффективность во время лечения | 0/106 | 0/66 | 0/12 | 0/78 | 0/11 | 0/12 | 0/5 |
| Рецидив\* | 2 % (2/103) | 3 % (2/65) | 0/11 | 3 % (2/76) | 0/11 | 0/11 | 0/5 |
| Другое\*\* | 3 % (3/106) | 2 % (1/66) | 8 % (1/12) | 3 % (2/78) | 0/11 | 8 % (1/12) | 0/5 |
| **Примечание:**  GT = Генотип  \*Знаменателем рецидива является количество пациентов с концентрацией РНК ВГС < НПКО на момент последнего обследования во время лечения.  \*\* «Другое» включает пациентов, у которых не был достигнут УВО12 и которые не соответствовали критериям вирусологической неэффективности. | | | | | | | |

УВО12 был достигнут у 19/19 пациентов с циррозом печени. Во время исследования ни у одного пациента не возникло рецидива ВИЧ-1, и количество CD4+ во время лечения было стабильным.

***Клинические исследования у пациентов с нарушением функции почек – исследование 4062***

Исследование 4062 было открытым клиническим исследованием, в котором оценивали 12 недель лечения препаратом софосбувир+велпатасвир у 59 пациентов с инфекцией ВГС, ТСПН, нуждающихся в диализе. Доля пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 6 или неустановленным генотипом была равна 42 %, 12 %, 27 %, 7 %, 3 %, и 9 %, соответственно. Исходно у 29 % пациентов был цирроз печени, 22 % ранее получали лечение, 32 % перенесли трансплантацию почки, 92 % находились на гемодиализе и 8 % - на перитонеальном диализе; средняя продолжительность диализа составляла 7,3 года (диапазон: от 0 до 40 лет). Общая частота достижения УВО составляла 95 % (56/59); среди трех пациентов, у которых не был достигнут УВО12, один завершил лечение препаратом софосбувир+велпатасвир и у него произошел рецидив, двое не соответствовали критериям вирусологической неэффективности.

#### **4.3.1.1 Вирусный гепатит С**

Регистрационное исследование III фазы ASTRAL-1,2,3,4 продемонстрировали эффективность софосбувира+велпатасвира у пациентов с хроническим вирусом гепатита С 1-6 генотипа. Комбинация назначается без рибавирина пациентам с компенсированным циррозом печени или без него, а также с рибавирином пациентам с декомпенсированным циррозом печени. Исследование ASTRAL-1 продемонстрировало, что софосбувир в дозе 400 мг плюс велпатасвир в дозе 100 мг в течение 12 недель были эффективны для достижения высокого устойчивого вирусологического ответа (УВО12) у пациентов с генотипом ВГС 1, 2, 4, 5 или 6. Исследования ASTRAL-2 и ASTRAL-3 показали, что один и тот же режим лечения был эффективен для достижения высоких показателей УВО12 у пациентов с генотипом ВГС 2 или 3. Исследование ASTRAL-4 продемонстрировало, что тот же режим в сочетании с рибавирином был эффективен для достижения высокого уровня УВО12 у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Наиболее частыми побочными реакциями (у ≥10% пациентов), связанными с приемом софосбувира/велпатасвира, были головная боль и повышенная утомляемость [12].

#### 4.3.1.2. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов

**Дети**

Эффективность 12-недельного лечения софосбувиром/велпатасвиром у инфицированных ВГС детей в возрасте от 3 лет и старше была оценена в ходе открытого клинического исследования II фазы с участием 214 пациентов с инфекцией ВГС [9].

***Пациенты в возрасте от 12 до < 18 лет***

Софосбувир/велпатасвир оценивали у 102 пациентов в возрасте от 12 до < 18 лет с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6. В общей сложности 80 пациентов (78%) ранее не получали лечение, 22 пациента (22 %) ранее получали лечение. Медиана возраста составляла 15 лет (диапазон: от 12 до 17 лет); 51 % пациентов были женского пола; 73% были европеоидной расы, 9% - негроидной расы, 11% - монголоидной расы; 14% были испанского/латиноамериканского происхождения; средний индекс массы тела составлял 22,7 кг/м2 (диапазон: от 12,9 до 48,9 кг/м2); средняя масса тела составляла 61 кг (диапазон от 22 до 147 кг); у 58% исходные концентрации РНК ВГС превышали или были равны 800 000 МЕ/мл; доля пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4 или 6 составляла 74%, 6%, 12%, 2% и 6 %, соответственно; ни у одного пациента не был диагностирован цирроз печени. Большинство пациентов (89%) были инфицированы вертикальным путем.

Частота достижения УВО составила 95% в целом (97/102), 93% (71/76) у пациентов с генотипом 1 и 100% у пациентов с генотипом 2 (6/6), генотипом 3 (12/12), генотипом 4 (2/2) и генотипом 6 (6/6). У одного пациента, который досрочно прекратил лечение, произошел рецидив; остальные 4 пациента, у которых не был достигнут УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неэффективности (например, контакт с ними был утрачен для последующего наблюдения) [9].

***Пациенты в возрасте от 6 до < 12 лет***

Софосбувир/велпатасвир оценивали у 71 пациента в возрасте от 6 до < 12 лет с ВГС генотипов 1, 2, 3 и 4. В общей сложности 67 пациентов (94%) ранее не получали лечение, 4 пациента (6%) ранее получали лечение. Медиана возраста составляла 8 лет (диапазон: от 6 до 11 лет); 54% пациентов были женского пола; 90% были европеоидной расы, 6% - негроидной расы, 1% - монголоидной расы; 10% были испанского/латиноамериканского происхождения; средний индекс массы тела составлял 17,4 кг/м2 (диапазон: от 12,8 до 30,9 кг/м2); средняя масса тела была равна 30 кг (диапазон от 18 до 78 кг); у 48% исходные концентрации РНК ВГС превышали или были равны 800 000 МЕ/мл; доля пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3 или 4 составляла 76%, 3%, 15% и 6%, соответственно; ни у одного пациента не был диагностирован цирроз печени. Большинство пациентов (94%) были инфицированы вертикальным путем.

Частота достижения УВО составила 93% в целом (66/71), 93% (50/54) у пациентов с ВГС генотипа 1, 91 % (10/11) - генотипа 3 и 100% - генотипа 2 (2/2) и генотипа 4 (4/4). У одного пациента во время лечения наблюдалась вирусологическая неэффективность; остальные 4 пациента, у которых не был достигнут УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неэффективности (например, контакт с ними был утерян для последующего наблюдения) [9].

***Пациенты в возрасте от 3 до < 6 лет***

Софосбувир/велпатасвир оценивали у 41 пациента в возрасте от 3 до < 6 лет, ранее не получавшего лечения, с ВГС генотипов 1, 2, 3 и 4. Медиана возраста составляла 4 года (диапазон: от 3 до 5); 59% участников были женского пола; 78% были европеоидной расы, 7% - негроидной расы; 10 % были испанского/латиноамериканского происхождения; средний индекс массы тела составлял 17,0 кг/м2 (диапазон: от 13,9 до 22,0 кг/м2); средняя масса тела была равна 19 кг (диапазон: от 13 до 35 кг); у 49% исходные концентрации РНК ВГС составляли ≥ 800 000 МЕ на мл; доля пациентов с ВГС генотипа 1, 2, 3 или 4 составляла 78%, 15%, 5% и 2%, соответственно; цирроз печени не был диагностирован ни у одного из пациентов. Большинство пациентов (98%) были инфицированы вертикальным путем.

Частота достижения УВО составила 83% в целом (34/41), 88% (28/32) у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 1, 50 % (3/6) - генотипа 2 и 100% - генотипа 3 (2/2) и генотипа 4 (1/1). Ни у одного пациента во время лечения не наблюдалось вирусологической неэффективности или рецидива. Семь участников, у которых не был достигнут УВО12, не соответствовали критериям вирусологической неэффективности (например, контакт с ними был утрачен для последующего наблюдения) [9].

***Пациенты пожилого возраста***

В клинических исследованиях комбинации софосбувира+велпатасвира приняли участие 156 пациентов в возрасте 65 лет и старше (12% от общего числа пациентов в клинических исследованиях III фазы). Частота ответов у пациентов в возрасте ≥ 65 лет была аналогична таковой у пациентов в возрасте < 65 лет во всех группах лечения [9].

***ВИЧ-инфицированные пациенты***

В исследовании ASTRAL-5 (n=1202) оценивали 12-недельный курс применения КФД софосбувира+велпатасвира у пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3 или 4, которые имели коинфекцию ВИЧ-1 (генотипы ВГС 5 и 6 допускались, но такие пациенты не были включены). Пациенты получали стабильную антиретровирусную терапию ВИЧ-1, которая включала эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или абакавир/ламивудин, назначаемые с усиленным ритонавиром ингибитором протеазы (атазанавир, дарунавир или лопинавир), рилпивирин, ралтегравир или эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат/элвитегравир/кобицистат.

Среди 106 получавших лечение пациентов медиана возраста составляла 57 лет (диапазон: от 25 до 72 лет); 86% пациентов были мужского пола; 51 % были европеоидной расы; 45% - негроидной расы; у 22% исходный индекс массы тела был > 30 кг/м2; у 19 пациентов (18%) был компенсированный цирроз печени; 29% ранее получали лечение. Общее среднее количество CD4+ составило 598 клеток/мкл (диапазон: 183-1513 клеток/мкл).

В Таблице 4-16 представлен УВО12 для исследования ASTRAL-5 по генотипам ВГС.

УВО12 был достигнут у 19/19 пациентов с циррозом печени. Во время исследования ни у одного пациента не возникло рецидива ВИЧ-1, и количество CD4+ во время лечения было стабильным [9].

**Таблица 4-16.** УВО12 в исследовании ASTRAL-5 по генотипу ВГС.

|  | **Эпклюза, 12 недель**  **(n = 106)** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Всего**  **(все генотипы)**  **(n = 106)** | **GT-1** | | | **GT-2**  **(n = 11)** | **GT-3**  **(n = 12)** | **GT-4**  **(n = 5)** |
|  | **GT-1a**  **(n = 66)** | **GT-1b**  **(n = 12)** | **Всего**  **(n = 78)** |
| УВО112 | 95 %  (101/106) | 95 %  (63/66) | 92 %  (11/12) | 95 %  (74/78) | 100 %  (11/11) | 92 %  (11/12) | 100 %  (5/5) |
| Исход у пациентов без SVR | | | | | | | |
| Вирусологическая неэффективность во время лечения | 0/106 | 0/66 | 0/12 | 0/78 | 0/11 | 0/12 | 0/5 |
| Рецидив\* | 2 % (2/103) | 3 % (2/65) | 0/11 | 3 % (2/76) | 0/11 | 0/11 | 0/5 |
| Другое\*\* | 3 % (3/106) | 2 % (1/66) | 8 % (1/12) | 3 % (2/78) | 0/11 | 8 % (1/12) | 0/5 |
| **Примечания:**  GT = Генотип  \* Знаменателем рецидива является количество пациентов с концентрацией РНК ВГС < НПКО на момент последнего обследования во время лечения.  \*\* «Другое» включает пациентов, у которых не был достигнут SVR12 и которые не соответствовали критериям вирусологической неэффективности. | | | | | | | |

***Пациенты с почечной недостаточностью***

Клинические исследования у пациентов с нарушением функции почек 4062 было открытым клиническим исследованием, в котором оценивали применение комбинации софосбувира+велпатасвира в течение 12 недель у 59 пациентов с инфекцией ВГС и тяжелой степенью почечной недостаточности, нуждающихся в диализе. Доля пациентов с ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 6 или неустановленным генотипом была равна 42%, 12%, 27%, 7%, 3%, и 9%, соответственно. Исходно у 29% пациентов был цирроз печени, 22% ранее получали лечение, 32% перенесли трансплантацию почки, 92% находились на гемодиализе и 8% - на перитонеальном диализе; средняя продолжительность диализа составляла 7,3 года (диапазон: от 0 до 40 лет). Общая частота достижения УВО составляла 95% (56/59); среди трех пациентов, у которых не был достигнут УВО12, один завершил лечение комбинацией софосбувира+велпатасвира и у него произошел рецидив, двое не соответствовали критериям вирусологической неэффективности [9].

***Исследования у пациентов без цирроза печени и пациентов с компенсированным циррозом печени***

В объединенном анализе пациентов без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени, которые получали ФКД софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель в 3 исследованиях III фазы, 12 пациентов (2 с генотипом 1 и 10 с генотипом 3) были квалифицированы для анализа резистентности из-за вирусологической неэффективности. Еще один пациент с исходной инфекцией ВГС генотипа 3 был повторно инфицирован ВГС генотипа 1а при вирусологической неэффективности и был исключен из вирусологического анализа. Ни у одного пациента с генотипом ВГС 2, 4, 5 или 6 не наблюдалось вирусологической неэффективности.

Из 2 пациентов с генотипом 1 с вирусологической неэффективностью у одного пациента был вирус с возникшим NS5A RAV Y93N, тогда как у другого пациента был вирус с возникшими RAV к ингибиторам NS5A L31I/V и Y93H при вирусологической неэффективности. У обоих пациентов исходно был выявлен вирус, содержащий RAV к ингибиторам NS5A. У 2 пациентов при неэффективности RAV NS5B к нуклеозидным ингибиторам (НИ) не наблюдалось.

Из 10 пациентов с генотипом 3 с вирусологической неэффективностью Y93H наблюдалась у всех 10 пациентов при неэффективности (у 6 Y93H появилась после лечения, у 4 пациентов Y93H имела место исходно и после лечения). У 10 пациентов при неэффективности RAV NS5B к НИ не наблюдалось.

Исследования у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

В одном исследовании III фазы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, которые получали ФКД софосбувира+велпатасвира + рибавирин в течение 12 недель, 3 пациента (1 с генотипом 1 и 2 с генотипом 3) были квалифицированы для анализа резистентности из-за вирусологической неэффективности. Ни у одного пациента с генотипом ВГС 2 или 4 в группе софосбувира+велпатасвира + рибавирин в течение 12 недель не наблюдалось вирусологической неэффективности.

У 1 пациента с генотипом ВГС 1 с вирусологической неэффективностью не было обнаружено RAV к ингибиторам NS5A или NS5B при подтверждении неэффективности.

Из 2 пациентов с генотипом 3 с вирусологической неэффективностью у одного при подтверждении неэффективности проявился RAV к ингибиторам NS5A Y93H. У другого пациента был вирус с Y93H исходно и вирусологическая неэффективность, а также были обнаружены низкие уровни (< 5%) NS5B RAV к НИ N142T и E237G исходно. Фармакокинетические данные этого пациента свидетельствовали о несоблюдении режима лечения.

В этом исследовании у 2 пациентов, получавших препарат софосбувира+велпатасвира + рибавирин в течение 12 или 24 недель без рибавирина, наблюдалась возникшая мутация NS5B S282T при низких уровнях (< 5%) наряду с L159F [9].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

Данные о безопасности были получены на основании 3 регистрационных исследованиях (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3). Общее число пациентов, получивших лечения комбинацией софосбувир+велпатасвир в трех исследованиях, составило 1035, пациентов, получавших плацебо – 116. Частота любых побочных реакций в целом была одинаковой у пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир (79,4%), и у пациентов, получавших плацебо (76,7%). Большинство побочных реакций были от легкой до умеренной степени тяжести, при этом 23 (2,2%) серьезных НЯ возникли во время лечения у пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир. Из этих серьезных НЯ, возникших во время лечения, ни один не привел к преждевременному прекращению исследования и не был расценен как связанный с лечением. Наличие компенсированного цирроза печени, пожилой возраст и легкая почечная недостаточность не влияли на частоту или тяжесть побочных реакций в группе софосбувир+велпатасвир. Наиболее распространенными побочными реакциями (частота ≥10%) были головная боль, утомляемость, тошнота и назофарингит у пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир; аналогичные показатели наблюдались у пациентов, принимавших плацебо. Сообщалось о трех случаях смерти (<1%) у пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир, ни один из них не был оценен как связанный с исследуемым лечением. Профиль безопасности комбинации софосбувир+велпатасвир не зависил от наличия компенсированного цирроза печени, легкой почечной недостаточность или пожилого возраста и был сопоставим у пациентов из группы плацебо [13].

Также профиль безопасности комбинации софосбувир+велпатасвир был проанализирован в клиническом исследовании (ASTRAL-5), в котором приняли участие 106 пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1. По результатам исследования у пациентов с коинфекцией наблюдалась та же частота встречаемости побочных реакций, что и у пациентов с моноинфекцией ВГС. Наиболее частыми побочными реакциями, возникавшими по меньшей мере у 10% испытуемых, были усталость (22%) и головная боль (10%). В клиническом исследовании ASTRAL-4 среди пациентов с ВГС с декомпенсированным циррозом печени, был проанализирован профиль безопасности софосбувира+велпатасвира+рибавирина в подгруппе из 87 пациентов, которые получали данную комбинацию м в течение 12 недель. У всех 87 пациентов при скрининге был выявлен цирроз печени по классификации Чайлд-Пью В. Наиболее частыми побочными

были усталость (32%), анемия (26%), тошнота (15%), головная боль (11%), бессонница (11%) и диарея (10%). Наблюдавшиеся нежелательные явления соответствовали ожидаемым клиническим последствиям декомпенсированного заболевания печени или известному профилю токсичности рибавирина для пациентов, принимающих комбинацию софосбувир+велпатасвир в сочетании с рибавирином [14].

#### 4.3.2.1. Нежелательные явления

В пяти исследованиях фазы III оценивалась комбинированная терапия софосбувира и велпатасвира среди 1990 пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Оценка нежелательных реакций на фоне приема софосбувира+велпатасвира основана на данных по безопасности, полученных из клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения.

Нежелательные реакции перечислены ниже по классам систем органов и частоте их возникновения. Частоты определяются следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000) или очень редко (< 1/10 000).

**Таблица 4-17.** Побочные реакции и их частота, зарегистрированные у пациентов, получавших софосбувир+велпатасвир [15].

| **Частота** | **Побочные реакции** |
| --- | --- |
| *Со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| часто | сыпь\* |
| нечасто | ангионевротический отек\* |
| **Примечания:**  \*Нежелательная реакция, определенная в рамках пострегистрационного применения препарата, содержащего велпатасвир/софосбувир. | |

### 

### 4.3.3. Пострегистрационный опыт применения

Сообщалось о постмаркетинговых случаях развития симптоматической брадикардии и случаях, требующих вмешательства кардиостимулятора, при одновременном применении амиодарона с препаратами, содержащими софосбувир. Сообщалось о смертельной остановке сердца у пациента, принимавшего амиодарон и одновременно принимавшего софосбувир. Брадикардия, как правило, возникала в течение нескольких часов или дней, но случаи наблюдались и в течение 2 недель после начала лечения ВГС. Пациенты, также принимающие бета-адреноблокаторы, или пациенты с сопутствующими сердечными заболеваниями и/или прогрессирующими при одновременном применении с амиодароном может повышаться риск развития симптоматической брадикардии при заболеваниях печени. Брадикардия, как правило, проходит после прекращения лечения ВГС. Механизм этого эффекта неизвестен [16].

## Список литературы

1. Интернет-источник: <https://www.drugs.com/history/epclusa.html> Дата обращения 18.04.2024
2. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Epclusa. 2016 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2021/214187s000lbl.pdf, p. 18-21
3. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Epclusa. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\_en.pdf, p.51-58
4. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 55
5. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 56]
6. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Epclusa. 2016 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\_en.pdf, p.58-61
7. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 57
8. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 59-64
9. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Epclusa. 2016 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\_en.pdf, p. 17-27
10. Hong J, Wright RC, Partovi N, Yoshida EM, Hussaini T. Review of Clinically Relevant Drug Interactions with Next Generation Hepatitis C Direct-acting Antiviral Agents. J Clin Transl Hepatol. 2020 Sep 28;8(3):322-335. doi: 10.14218/JCTH.2020.00034. Epub 2020 Jul 30. PMID: 33083256; PMCID: PMC7562806.
11. Epclusa: European Medicines Agency (2016) Epclusa EMA CHMP assessment report. Contract No.: EMEA/H/C/004210/0000, European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epclusa-epar-public-assessment-report\_en.pdf, p. 70-71
12. Chahine EB, Sucher AJ, Hemstreet BA. Sofosbuvir/Velpatasvir: The First Pangenotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C. Ann Pharmacother. 2017 Jan;51(1):44-53. doi: 10.1177/1060028016668897. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27609942.
13. Jacobson IM, Bourgeois S, Mathurin P, Thuluvath P, Ryder SD, Gerken G, Hernandez C, Vanstraelen K, Scherbakovsky S, Osinusi A, Tedesco D, Foster GR. The tolerability of sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in patients treated in the ASTRAL 1, 2 and 3 studies: A pooled safety analysis. J Viral Hepat. 2023 May;30(5):448-454. doi: 10.1111/jvh.13814. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36740893
14. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Epclusa. 2016 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2021/214187s000lbl.pdf, p. 7-8
15. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Epclusa. 2016 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2021/214187s000lbl.pdf, p. 10-11
16. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Epclusa. 2016 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2021/214187s000lbl.pdf, p.6

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат PT-SOVE (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат софосбувира+велпатасвира, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату софосбувира+велпатасвира Эпклюза® (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-SOVE, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата софосбувир+велпатасвир. Поскольку лекарственный препарат PT-SOVE является воспроизведенным препаратом (при этом, софосбувир относится к классу III по БКС, а велпатасвир к IV), собственные доклинические исследования не проводились.

Софосбувир является пангенотипным ингибитором РНК-зависимой РНК полимеразы NS5B вируса гепатита C (ВГС), необходимой для репликации вируса. Софосбувир – это нуклеотидное пролекарство, которое в результате внутриклеточного метаболизма преобразуется в фармакологически активный трифосфат (GS-461203), аналог уридина, который встраивается в РНК вируса гепатита С с помощью полимеразы NS5B и действует как терминатор цепи. Велпатасвир является ингибитором ВГС, который воздействует на неструктурный белок ВГС NS5A, необходимый и для репликации РНК, и для формирования вирионов ВГС.

Для изучения софосбувира+велпатасвира было проведено большое количество доклинических исследований. Программа фармакологических исследований софосбувира+велпатасвира включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Изучение первичной комбинации включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства софосбувира+велпатасвира.

По данным фармакокинетических исследований связывание софосбувира с белками является низким (< 70%) и не зависело от концентрации в плазме крови собаки и человека. Связывание GS-331007 с белками также минимально в плазме крови мышей, крыс, кроликов, собак и человека (< 10%). Фармакокинетические исследования показали, что после перорального введения [14С]-софосбувира крысам лекарственный материал быстро всасывался и активно распределялся в тканях, причем самые высокие концентрации радиоактивности были обнаружены в желудочно-кишечном тракте, органах лимфатической системы и выделительной системы, а самые низкие - в ЦНС, костях, хрусталике глаза и белой жировой ткани. Выведение радиоактивности из тканей было почти полным в последней временной точке (через 144 или 168 часов после введения препарата). Основным путем внутриклеточного метаболизма софосбувира является гидролитическое расщепление изопропилового эфира под влиянием CatA и CES1. Софосбувир выводится с мочой, при этом степень извлечения радиоактивно меченного материала с мочой составляет 65,6%, 72% и 81% у мышей, крыс и собак, соответственно. У крыс с канюлированными желчными протоками 6% дозы выводилось с желчью.

Велпатасвир активно связывается с белками плазмы крови всех видов (> 99,5% связывания) и активно распределяется с объемом распределения от 1,4 до 1,6 л/кг у крыс, собак и обезьян. После перорального введения [14C]-велпатасвира мышам, а также пигментированным и непигментированным крысам лекарственный материал быстро распределялся в большинстве тканей, особенно в печени. Низкие уровни радиоактивности были временно обнаружены в головном мозге мышей и в семенниках мышей и крыс, что подтверждает слабое проникновение радиоаквтивности через гематоэнцефалический барьер у мышей и гематотестикулярный барьер у мышей и крыс. Велпатасвир является субстратом эффлюксных переносчиков. Скорость метаболизма велпатасвира *in vitro* в микросомах печени мышей, обезьян и человека была низкой (прогнозируемый Cl в печени < 0,17 – 0,98 л/ч/кг). По прошествии 168 часов после перорального введения в среднем 95,9%, 96,9% и 93,6% введенной радиоактивности выводилось с калом у мышей CD-1, крыс и собак, соответственно. Менее 0,27% введенной радиоактивности выделялось у этих животных с мочой. У крыс с КЖП в среднем 83,1 %, 13,7 % и 0,248 % от введенной дозы радиоактивности выводилось с калом, желчью и мочой, соответственно. У собак с КЖП в среднем 71,2%, 18,7% и 0,245% введенной радиоактивности выводилось с калом, желчью и мочой, соответственно. Средняя общая степень извлечения радиоактивности после перорального введения составила 96,5% у мышей CD-1, 97,1% у крыс как с интактными, так и с канюлированными желчными протоками, 94,9% у собак с интактными желчными протоками и 91,1% у собак с КЖП. Выведение велпатасвира с желчью и мочой также было изучено у крыс Спраг-Доули с КЖП после однократной 30-минутной внутривенной инфузии в дозе 2 мг/кг. У крыс в среднем 16% от общей дозы выводилось в виде неизмененного исходного препарата с желчью. В моче крыс было обнаружено лишь незначительное количество велпатасвира.

Выделение софосбувира с молоком крыс показало, что после однократного перорального введения основным метаболитом обнаруженным в молоке был GS-331007 при соотношении концентраций молоко:плазма крови 0,1 через 1 час после введения препарата. После перорального введения [14C]-велпатасвира лактирующим крысам радиоактивность [14C]-велпатасвира выделялась с молоком с Tmax 4 часа и не обнаруживалась через 24 часа после введения препарата. Среднее соотношение экспозиции в молоке и плазме крови (AUC) составляло 1,74.

Токсикологическая программа исследования софосбувира+велтапасвира включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Софосбувир был проанализирован в ходе исследования токсичности при однократном пероральном введении на крысах; исследования токсичности при многократном пероральном введении на мышах (до 3 месяцев), крысах (до 6 месяцев) и собаках (до 9 месяцев), исследований генотоксичности как *in vitro*, так и in vivo; полной программы исследований онтогенетической и репродуктивной токсичности и двухлетних исследований канцерогенности при пероральном введении на мышах и крысах. Софосбувир обладает минимальной токсичностью после перорального введения крысам. Летальная доза превышает 1800 мг/кг. При дозе 1800 мг/кг средняя Cmax GS-331007 составляла 15,0 (у самцов) и 15,2 (у самок) мкг/мл, а AUClast была равна 205 (у самцов) и 176 (у самок) мкг•ч/мл.

Исследования токсичности при многократном введении были проведены на мышах, крысах и собаках. Потенциальными органами-мишенями софосбувира были печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (собаки). Также были отмечены незначительные (< 10%) гематологические изменения показателей эритроцитов/эритропоэза (у собак). Экспозиция, основанная на значениях AUC GS-331007 в плазме крови при дозах NOAEL в наиболее длительных исследованиях, была приблизительно в 2 и 12 раз (мыши; самцы и самки, соответственно), в 5 раз (крысы, оба пола вместе взятые) и в 6 раз (собаки, оба пола вместе взятые) выше, чем системная экспозиция у участников, получавших КФД софосбувир+велпатасвир один раз в сутки.

Официальных исследований токсичности при однократном введении велпатасвира не проводили. Однократные дозы до 600 мг/кг у крыс и 200 мг/кг у собак хорошо переносились в фармакокинетических исследованиях. Токсичность при многократном введении, генотоксичность, репродуктивная токсичность, местная переносимость велпатасвира, а также фототоксичность и возможность развития сенсибилизации к велпатасвиру были охарактеризованы в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Экспозиция, основанная на значениях велпатасвира в плазме крови при дозах NOAEL в наиболее длительных исследованиях, была приблизительно в 74 раза (мыши), в 5 раз (крысы) и в 10 раз (собаки) выше, чем системная экспозиция у участников, получавших КФД софосбувир+велпатасвир один раз в сутки.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности софосбувира+велпатасвира. Также не выявлено местно-раздражающего действия софосбувира+велпатасвира.

Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности КФД софосбувир+велпатасвир отсутствуют. Репродуктивная токсичность отдельно софосбувира была проанализирована в исследованиях фертильности и эмбриофетального развития крыс. Экспозиция, основанная на значениях AUC GS-331007 в плазме крови при дозах NOEL была примерно в 4 раза выше (для животных обоего пола на основе AUC на 24 й день из 28 дневного исследования при многократном введении на крысах), и 5 раз выше, соответственно, чем AUC у пациентов, получавших софосбувир в дозе 400 мг один раз в сутки. В исследовании эмбриофетального развития на кроликах значения AUC софосбувир и GS-331007 в плазме крови при NOEL были в 7 и 14 раз выше, соответственно, чем AUC у участников, получавших софосбувир+велпатасвир один раз в сутки. NOEL велпатасвира для фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс составляет 200 мг/кг/сут. По сравнению со средним значением AUC после введения КФД софосбувир+велпатасвир, предел экспозиции велпатасвира при NOEL является примерно 6 кратным (для животных обоего пола вместе взятых; на основании экспозиции велпатасвира на 14 й день 2 недельного исследования на крысах). При NOAEL для онтогенетической токсичности экспозиция велпатасвира у мышей, крыс и кроликов была примерно в 31, 6 и 0,7 раза выше по сравнению с клиническим экспозицией после применения КФД софосбувира+велпатасвира. Токсикокинетические исследования сообщают об экспозиция велпатасвира по мере повышения уровня дозы со 100 до 1500 мг/кг/сут. Увеличение максимальной концентрации Cmax и AUC0-24 было менее, чем пропорциональным дозе, в диапазоне от 100 до 1500 мг/кг/сут. После многократного введения препарата мышам наблюдалась кумуляция велпатасвира.

Таким образом, софосбувир и велпатасвир не имеют совпадающих токсикологических профилей, и токсикологических опасений в связи с этой комбинацией, основанных на доступных доклинических данных, обнаружено не было. Токсикологических исследований комбинации софосбувира и велпатасвира не проводили, и они не требуются.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат PT-SOVE (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат софосбувира+велпатасвира, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату софосбувира+велпатасвира Эпклюза® (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания, имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах софосбувира+велпатасвира у человека, полученные в исследованиях препарата Эпклюза ®. Клинических исследований лекарственного препарата PT-SOVE пока не проводилось.

Софосбувир+велпатасвир показан как препарат для лечение хронического гепатита С генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 у взрослых пациентов.

Клиническая эффективность и безопасность препарата софосбувира+велпатасвира оценивалась в 3 исследованиях III фазы у пациентов с генотипом ВГС 1-6 с компенсированным циррозом печени или без него, в одном исследовании III фазы у пациентов с генотипом ВГС 1-6 с декомпенсированным циррозом печени, в одном исследовании III фазы у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 с генотипом ВГС 1-6 и в одном исследовании II фазы у пациентов с ВГС и ТСПН, нуждающихся в диализе.

Применение софосбувира+велпатасвира, у пациентов с вирусным гепатитом С в возрасте старше 18 лет, в дозировке 400мг+100 мг вызывает угнетение репликации РНК вирусного гепатита С. Большое количество данных указывает на то, что софосбувир+велпатасвир обладает хорошим профилем безопасности. Наиболее распространенными побочными реакциями (частота ≥10%) были головная боль, утомляемость, тошнота и назофарингит. Профиль безопасности комбинации софосбувир+велпатасвир не зависил от наличия компенсированного цирроза печени, почечной недостаточности или пожилого возраста и был сопоставим у пациентов из группы плацебо.

На основании данных по безопасности, полученных из отдельных клинических исследова­ний, а также объединенных анализов результатов, касающихся безопасности можно сделать вывод о том, что пероральный прием софосбувира+велпатасвира обычно хорошо переносится пациентами с вирусным гепатитом С, как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с антиретровирусными препаратами.

При исследовании софосбувира+велпатасвира с рибавирином наиболее частые побочные реакции на комбинированную терапию софосбувир+велпатасвир+рибавирин соответствовали известному профилю безопасности препарата рибавирин.

На сегодняшний день софосбувир+велпатасвир является препаратом в доказанной эффективности и подтверждённым профилем безопасности. В клинической практике его применяют уже более восьми лет.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата PT-SOVE, как и оригинального препарата Эпклюза®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литератур[[1]](#footnote-1), в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов софосбувира+велпатасвира у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте их возникновения. Частоты определены следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000) или очень редко (< 1/10 000).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях софосбувираа+велпатасвира в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении.

| **Частота** | **Побочные реакции** |
| --- | --- |
| *Со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| часто | сыпь\* |
| нечасто | ангионевротический отек\* |
| **Примечания:**  \*Нежелательная реакция, определенная в рамках пострегистрационного применения препарата, содержащего велпатасвир/софосбувир. | |

Случаев прекращения участия в клинических исследованиях здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме софосбувира+велпатасвира не отмечено.

В исследовании по протоколу №CJ051125282 каждый доброволец получит по 2 приема гразопревира+элбасвира в разовой дозе 100мг+50 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 14 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности софосбувира+велпатасвира и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев.С целью обеспечения максимальной безопасности применения софосбувира+велтапасвира у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся основанием для рассмотрения соотношения «риск-польза» при назначении софосбувира+велтапасвира у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема софосбувира+велтапасвира беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом софосбувира+велтапасвира.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с софосбувира+велтапасвира, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Лечение хронического гепатита С (ВГС) у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет и старше или с массой тела не менее 30 кг с инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

### 5.3.2. Противопоказания

* гиперчувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата;
* беременность;
* детский возраст до 12 лет или масса тела менее 30 кг;
* пациенты, получающие сильные индукторы Р-гликопротеина и/или изоферментов цитохрома Р450 (CYP) (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]).

**С осторожностью**

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1.73 м2) или терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа.

Следует применять с осторожностью со следующими препаратами:

* Совместное применение с дигоксином;
* Совместное применение с дабигатрана этексилатом;
* Совместное применение с препаратом элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или с тенофовира дизопроксила фумаратом и усиленным ингибитором протеазы ВИЧ.

Совместное применение не рекомендуется со следующими препаратами:

* Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами Р-гликопротеина или изоферментов CYP (например, эфавиренз, модафинил, окскарбазепин или рифапентин);
* Ингибиторы протонной помпы (например, омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол);

Следует избегать совместного применения со следующими препаратами:

* Совместное применение с другими лекарственными препаратами, содержащими софосбувир;
* Совместное применение с амиодароном.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Нет достаточных данных о применении софосбувира, велпатасвира или комбинации сосфосбувира+велпатасвира во время беременности. Результаты доклинических исследований софосбувира не обнаружили прямую или опосредованную репродуктивную токсичность. Тем не менее, нельзя полностью оценить действие предельных концентраций софосбувира у крыс и соотнести его с действием рекомендуемых клинических доз у человека. Исследования велпатасвира на животных показали возможную связь с репродуктивной токсичностью. В качестве меры предосторожности применение софосбувира+велпатасвира в период беременности противопоказано.

**Грудное вскармливание**

Нет данных об экскреции препарата софосбувира+велпатасвира с грудным молоком у людей. Имеющиеся данные по фармакокинетике у животных свидетельствуют о выделении велпатасвира и метаболитов софосбувира в грудное молоко. Таким образом, нельзя исключать риск для новорожденного/младенца и не следует применять софосбувир+велпатасвир в период грудного вскармливания.

**Фертильность**

Нет данных о влиянии софосбувира+велпатасвира на фертильность у человека. Исследования применения софосбувира или велпатасвира на животных не выявили неблагоприятного влияния препарата на репродуктивную функцию. Если рибавирин применяется совместно с препаратом Эпклюза®, следует обратить внимание на противопоказания, связанные с применением рибавирина во время беременности и кормления грудью.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

### 

### Для приема внутрь.

### Лечение препаратом софосбувир+велпатасвир должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения хронического гепатита С.

Одну таблетку препарата софосбувир+велпатасвир рекомендуется принимать 1 раз/сут независимо от приема пищи. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки не рекомендуется разжевывать или разламывать из-за горького вкуса.

**Таблица 5-2.** Рекомендуемая продолжительность лечения у взрослых при всех генотипах ВГС.

| **Популяция пациентов\*** | **Терапия и ее длительность** |
| --- | --- |
| Пациенты без цирроза и пациенты с компенсированным циррозом | Софосбувир+велтапасвир в течение 12 недель  Добавление рибавирина можно рассмотреть для пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, с компенсированным циррозом |
| Пациенты с декомпенсированным циррозом | Софосбувир+велтапасвир + рибавирин в течение 12 недель |
| **Примечание:**  \*Включает пациентов, ко-инфицированных ВИЧ и пациентов с рецидивом ВГС после трансплантации печени | |

При использовании комбинации рибавирина с препаратом софосбувир+велпатасвир необходимо обращаться к инструкции по медицинскому применению рибавирина для дополнительной информации.

Рекомендуется принимать рибавирин с едой, разделяя дозу препарата на 2 приема в день.

**Таблица 5-3.** Рекомендации по изменению дозы рибавирина для совместного приема с препаратом софосбувира+велтапасвира у взрослых пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

| **Пациент** | **Доза рибавирина** |
| --- | --- |
| Цирроз класса B по классификации Чайлд-Пью-Туркотт (ЧПТ) до трансплантации | 1000 мг/сут для пациентов с массой тела <75 кг и  1200 мг/сут для пациентов с массой тела ≥75 кг |
| Цирроз класса C по классификации ЧПТ у пациентов до трансплантации  Цирроз класса В или C по классификации ЧПТ у пациентов после трансплантации | Начальная доза составляет 600 мг, но может быть увеличена до 1000 мг/1200 мг(1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг в день для пациентов с массой тела ≥75 кг) в случае хорошей переносимости. Если начальная доза не является хорошо переносимой, то следует уменьшить дозу в соответствии с клиническими показаниями на основании концентрации гемоглобина |

В том случае, если рибавирин применяется для взрослых пациентов, инфицированных генотипом 3 с компенсированным циррозом (до или после трансплантации), рекомендуемая доза рибавирина составляет 1000/1200 мг (1000 мг для взрослых пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для взрослых пациентов с массой тела ≥75 кг).

Для изменения дозы рибавирина необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, содержащего рибавирин.

Пациентам следует знать о том, что в случае рвоты в течение 3 ч с момента приема препарата следует принять дополнительную таблетку препарата софосбувир+велпатасвир. Если рвота возникла более чем через 3 ч после приема препарата, дополнительную таблетку препарата софосбувир+велпатасвир принимать не нужно.

Если опоздание в приеме препарата софосбувир+велпатасвир составило менее 18 ч, пациенту следует принять очередную дозу как можно скорее, а затем продолжить обычный прием препарата. Если опоздание в приеме препарата софосбувир+велпатасвир составило более 18 ч, пациенту следует подождать и прием следующей таблетки осуществить в обычное время. Пациенту не следует принимать двойную дозу препарата софосбувир+велпатасвир.

**Применение у особых групп пациентов**

***Взрослые пациенты с предшествующей неудачей лечения режимом, включающим NS5A***

Можно рассмотреть схему терапии продолжить обычный прием препарата. Если опоздание в приеме препарата софосбувир+велпатасвир в течение 24 недель.

***Пациенты пожилого возраста***

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

***Почечная недостаточность***

Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы препарата софосбувир+велпатасвир не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1.73 м2) или терминальной стадией хронической почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа, данные по безопасности ограничены. Препарат софосбувир + рибавирин можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии не доступны.

***Нарушение функции печени***

Коррекция дозы препарата софосбувир+велпатасвир не требуется у пациентов с легкими, средними и тяжелыми нарушениями функции печени (класс A, B или C по классификации Чайлд-Пью-Туркотт). Безопасность и эффективность препарата софосбувир+велпатасвир оценивалась у пациентов с циррозом класса B по классификации Чайлд-Пью-Туркотт, но не у пациентов с циррозом класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт.

***Дети***

Рекомендуемая доза препарата софосбувир+велпатасвир у подростков в возрасте от 12 лет и старше или с массой тела не менее 30 кг составляет 1 таблетку (100 мг велпатасвира и 400 мг софосбувира) 1 раз/сут внутрь независимо от приема пищи в течение 12 недель. Эффективность и безопасность применения препарата софосбувир+велпатасвир у детей младше 12 лет или с массой тела менее 30 кг не установлена. Данные отсутствуют.

### 5.3.5. Побочное действие

***Обзор профиля безопасности***

На основании объединенных данных клинических исследований Фазы 3, проведенных с участием пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, доля пациентов, которые окончательно прекратили лечение по причине нежелательных явлений, составила 0.2%, а доля пациентов, перенесших какие-либо тяжелые нежелательные явления, составила 3.2% для пациентов, получавших препарат софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель. В соответствии с данными клинических исследований, головная боль, усталость и тошнота являлись наиболее частыми нежелательными явлениями (частота возникновения ≥10%), связанными с лечением, и отмечались у пациентов, принимавших препарат софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель. Эти и другие нежелательные явления были отмечены с аналогичной частотой у пациентов, получавших плацебо, в сравнении с пациентами, принимавшими препарат софосбувир+велпатасвир.

***Табличное резюме нежелательных реакций***

Оценка нежелательных реакций на фоне приема препарата софосбувир+велпатасвир основана на данных по безопасности, полученных из клинических исследований и в рамках пострегистрационного применения. Все нежелательные реакции представлены ниже в таблице 5-4 и распределены по классам систем органов и частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000).

**Таблица 5-4.** Нежелательные лекарственные реакции, идентифицированные при применении препарата софосбувир+велпатасвир.

| **Частота** | **Нежелательная лекарственная реакция** |
| --- | --- |
| Со стороны кожи и подкожных тканей | |
| Часто | Сыпь\* |
| Не часто | Ангионевротический отек\* |
| **Примечание:**  \*Нежелательная реакция, определенная в рамках пострегистрационного применения препарата, содержащего велпатасвир/софосбувир. | |

***Пациенты с декомпенсированным циррозом***

Профиль безопасности препарата софосбувир+велпатасвир оценивался в ходе одного открытого исследования, в котором пациенты с циррозом печени класса В по классификации Чайлд- Пью-Туркотт принимали препарат софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель (n=90), софосбувир+велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель (n=87) или софосбувир+велпатасвир в течение 24 недель (n=90). Наблюдавшиеся нежелательные явления соответствовали ожидаемым клиническим последствиям декомпенсированного заболевания печени или известному профилю токсичности рибавирина для пациентов, принимающих препарат софосбувир+велпатасвир в сочетании с рибавирином.

Среди 87 пациентов, получавших лечение с применением препарата софосбувир+велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель, снижение гемоглобина до значения менее 10 г/дл и 8.5 г/дл во время лечения было отмечено у 23% и 7% пациентов соответственно. Рибавирин был отменен у 15% пациентов, принимавших препарат софосбувир+велпатасвир+рибавирин в течение 12 недель, вследствие нежелательных явлений.

***Пациенты с почечной недостаточностью***

Безопасность препарата софосбувир+велпатасвир оценивалась в 12-недельном неконтролируемом клиническом исследовании, включавшем 59 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение диализа. В этих условиях экспозиция метаболита софосбувира GS-331007 увеличивалась в 20 раз, превышая уровни, при которых в доклинических исследованиях наблюдались нежелательные реакции. По результатам оценки этих ограниченных клинических данных по безопасности профиль нежелательных явлений и летальных исходов на фоне приема препарата практически не отличался от ожидаемого профиля у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

***Дети***

Оценка безопасности применения препарата софосбувир+велпатасвир у подростков в возрасте от 12 лет и старше основывается на данных, полученных в открытом клиническом исследовании Фазы 2, в котором принимало участие 102 пациента, принимавших софосбувир+велпатасвир в течение 12 недель. Наблюдаемые нежелательные реакции соответствовали тем, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата софосбувир+велпатасвир с участием взрослых.

**Описание отдельных нежелательных реакций**

***Нарушения сердечного ритма***

Наблюдались случаи тяжелой брадикардии и блокады сердца (в частности, атриовентрикулярной или синоатриальной блокады) при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиодароном и/или другими препаратами, которые снижают частоту сердечных сокращений.

***Нарушения со стороны кожи***

Частота неизвестна - синдром Стивенса-Джонсона.

### 5.3.6. Передозировка

Наибольшей документально зафиксированной дозой софосбувира и велпатасвира являлась однократная доза 1200 мг и однократная доза 500 мг соответственно. В исследованиях принимали участие здоровые добровольцы. При применении препарата в указанных дозах какого-либо неблагоприятного воздействия не отмечалось, а частота и тяжесть нежелательных реакций были аналогичны зарегистрированным в группах, получавших плацебо. Влияние более высоких доз неизвестно.

Специфический антидот на случай передозировки препаратом софосбувир+велтапасвир отсутствует. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента на предмет выявления признаков интоксикации. Лечение передозировки препарата софосбувир+велтапасвир заключается в проведении общих поддерживающих мероприятий, включая регулярный контроль основных физиологических показателей и наблюдение за клиническим состоянием пациента. Гемодиализ может способствовать эффективному выведению доминирующего циркулирующего метаболита софосбувира, GS-331007 (коэффициент экстракции 53%). Учитывая то, что велпатасвир в значительной степени связывается с белками, гемодиализ вряд ли приведет к существенному выведению велпатасвира.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку препарат софосбувир+велтапасвир содержит велпатасвир и софосбувир, при его приеме возможны любые случаи взаимодействия, обусловленные указанными активными веществами по отдельности.

***Возможное влияние препарата софосбувир+велтапасвир на другие лекарственные средства.***

Велпатасвир является ингибитором переносчика P-гликопротеина и BCRP, транспортного полипептида органических анионов (OATP) 1B1 и OATP1B3. Одновременное применение препарата софосбувир+велтапасвир с лекарственными препаратами, представляющими собой субстраты указанных транспортеров, может повысить экспозицию этих лекарственных препаратов. В таблице 5-5 которой приведены примеры взаимодействий с чувствительными субстратами P-гликопротеина (дигоксином), BCRP (розувастатином) и OATP (правастатином).

***Возможное влияние других лекарственных средств на препарат софосбувир+велтапасвир***

Велпатасвир и софосбувир являются субстратами переносчика P-гликопротеина и BCRP. Велпатасвир также является субстратом транспортера препаратов OATP1B. В исследовании *in vitro* наблюдали медленный метаболический оборот велпатасвира посредством CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4. Лекарственные препараты, являющиеся сильными индукторами P-гликопротеина или сильными индукторами CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]), способны снизить концентрацию софосбувира или велпатасвира в плазме крови, что приводит к снижению терапевтического эффекта велпатасвира/софосбувира. Применение таких лекарственных препаратов с препаратом софосбувир+велтапасвир противопоказано.

Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами P-гликопротеина и/или изоферментов CYP (например, эфавиренз, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могут вызывать снижение концентрации велпатасвира или софосбувира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического эффекта препарата софосбувир+велтапасвир. Совместное применение препарата софосбувир+велтапасвир с такими лекарственными препаратами не рекомендуется. Совместное применение с лекарственными препаратами, ингибирующими P-гликопротеин или BCRP может повысить концентрации велпатасвира или софосбувира в плазме крови. Лекарственные препараты, ингибирующие OATP, CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4, могут повысить концентрацию велпатасвира в плазме крови. Клинически значимые взаимодействия лекарственных препаратов с препаратом софосбувир+велтапасвир, опосредованные ингибиторами P-гликопротеина, BCRP, OATР или CYP450, не ожидаются. Препарат софосбувир+велтапасвир можно применять совместно с ингибиторами P-гликопротеина, BCRP, OATP и изоферментами CYP.

***Пациенты, получающие антагонисты витамина К***

Поскольку при совместном применении с препаратом софосбувир+велтапасвир может изменяться функция печени, рекомендуется тщательный мониторинг значений МНО.

***Влияние противовирусных препаратов прямого действия на препараты, метаболизирующиеся в печени***

Изменения функции печени при приеме противовирусных препаратов прямого действия могут оказывать влияние на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся в печени (например, иммуносупрессивных препаратов, таких как ингибиторы кальциневрина), в отношении выведения ВГС из организма.

***Взаимодействие препарата софосбувир+велтапасвир и других лекарственных средств***

В таблице 5-5 представлен список установленных или потенциально клинически значимых случаев взаимодействия лекарственных средств (коэффициент 90% доверительного интервала (ДИ) геометрического среднего, рассчитанного методом наименьших квадратов был без изменений - "↔", повысился - "↑", понизился - "↓", в сравнении с установленными граничными значениями). Описанные случаи взаимодействия лекарственных средств основаны на исследованиях, проведенных с применением комбинации софосбувир+велтапасвир или велпатасвира и софосбувира, как отдельных действующих веществ, или же существуют предпосылки для случаев взаимодействия лекарственных средств, обусловленных применением комбинации велпатасвир/софосбувир. В таблицу включены не все препараты.

**Таблица 5-5.** Взаимодействие и рекомендации по применению с другими лекарственными препаратами.

| **Лекарственный препарат (терапевтическая группа)/Возможный механизм взаимодействия** | **Влияние на уровни лекарственного средства. Среднее отношение (90% доверительный интервал)a,b** | | | | **Рекомендации по совместному применению с препаратом софосбувира+велтапасвира** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Активный компонент** | **Cmax** | **AUC** | **Cmin** |
| ***Средства, снижающие кислотность*** | | | | | |
|  |  | | | | Растворимость велпатасвира уменьшается с увеличением рН. Лекарственные средства, способные увеличивать рН желудка, могут снизить концентрацию велпатасвира |
| ***Антациды*** | | | | | |
| Например, гидроксид алюминия или магния; карбонат кальция (Повышение pH желудка) | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↔  Софосбувир ↓  Велпатасвир | | | | Рекомендуется сделать перерыв в 4 ч между приемами. |
| ***Антагонисты H2- гистаминовых рецепторов*** | | | | | |
| Фамотидин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно)c Фамотидин одновременно с софосбувиром+велтапасвитромd Циметидинe Низатидинe Ранитидинe (Повышение pH желудка) | Софосбувир | ↔ | ↔ |  | Антагонисты H2-рецепторов могут применяться одновременно или с временными интервалами с комбинацией софосбувир+велтапасвир в дозе, которая не превышает дозы, сопоставимые с фамотидином 40 мг, дважды в сутки |
| Велпатасвир | ↓ 0,80 (0,70; 0,91) | ↓ 0,81 (0,71; 0,91) |  |
| Фамотидин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно)c Фамотидин за 12 ч до  комбинации софосбувир+велтапасвирd (Повышение pH желудка) | Софосбувир | ↓ 0,77 (0,68; 0,87) | ↓ 0,80 (0,73; 0,88) |  |  |
| Велпатасвир | ↔ | ↔ |  |
| ***Ингибиторы протонной помпы*** | | | | | |
| Омепразол (20 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно, на голодный желудок)с Омепразол одновременно с комбинацией софосбувир+велтапасвирd Лансопразолe Рабепразолe Пантопразолe Эзомепразолe (Повышение pH желудка) | Софосбувир | ↓ 0,66 (0,55; 0,78) | ↓ 0,71 (0,60; 0,83) |  | Не рекомендуется принимать совместно |
| Велпатасвир | ↓ 0,63 (0,50; 0,78) | ↓ 0,64 (0,52; 0,79) |  |
| Омепразол (20 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг однократно после еды)с Омепразол через 4 ч после приема комбинации софосбувир+велтапасвирd (Повышение pH желудка) | Софосбувир | ↓ 0,79 (0,68; 0,92) | ↔ |  |  |
| Велпатасвир | ↓ 0,67 (0,58; 0,78) | ↓ 0,74 (0,63; 0,86) |  |
| ***Противоаритмические средства*** | | | | | |
| Амиодарон | Неизвестен эффект на концентрации амиодарона, велпатасвира и софосбувира | | | | Совместное применение амиодарона с софосбувир-содержащими режимами может приводить к развитию серьезной симптоматической брадикардии. Использовать только в случае отсутствия альтернативы. Рекомендуется тщательный мониторинг, если данный препарат применяется одновременно комбинацией софосбувир+велтапасвир |
| Дигоксин | Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается:* ↔ Софосбувир | | | | Одновременное применение комбинации софосбувир+велтапасвир  с дигоксином может привести к повышению концентрации дигоксина. При совместном применении дигоксина с комбинацией софосбувир+велтапасвир следует соблюдать осторожность, рекомендуется регулярный контроль терапевтической концентрации дигоксина |
| Дигоксин (0,25 мг однократно)f/ Велпатасвир (100 мг однократно) (Ингибирование P-гликопротеина) | Эффект, оказываемый на экспозицию велпатасвира не изучался *Ожидается:* ↔ Велпатасвир | | | |
| *Наблюдается:* Дигоксин | ↑ 1,9 (1,7; 2,1) | ↑ 1,3 (1,1; 1,6) |  |
| ***Антикоагулянты*** | | | | | |
| Дабигатрана этексилат (Ингибирование P-гликопротеина) | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↑Дабигатран ↔Софосбувир ↔ Велпатасвир | | | | При совместном применении дабигатрана этексилата с комбинацией софосбувир+велтапасвиррекомендуется проводить клинический мониторинг с целью обнаружения признаков кровотечения и анемии. Анализ на свертываемость крови помогает выявить пациентов с повышенным риском кровотечения в связи с усилением воздействия дабигатрана |
| Антагонисты витамина К | Взаимодействие не исследовалось | | | | При использовании совместно со всеми антагонистами витамина К требуется тщательный мониторинг МНО. Это связано с изменением функции печени во время лечения с применением комбинации софосбувир+велтапасвир |
| ***Противосудорожные препараты*** | | | | | |
| Фенитоин Фенобарбитал (Индукция P-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓Софосбувир ↓ Велпатасвир | | | | Противопоказан совместный прием |
| Карбамазепин (Индукция Р-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Велпатасвир | | | | Противопоказан совместный прием |
| *Наблюдается:* Софосбувир | ↓ 0,52 (0,43; 0,62) | ↓ 0,52 (0,46; 0,59) |  |
| Окскарбазепин (Индукция P-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир | | | | Считается, что совместное применение комбинации софосбувир+велтапасвир с окскарбазепином может понижать концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта комбинации софосбувир+велтапасвир Одновременный прием не рекомендуется |
| ***Противогрибковые средства*** | | | | | |
| Кетоконазол | Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается:* ↔ Софосбувир | | | | Корректировка дозы не требуется |
| Кетоконазол (200 мг 2 раза/сут) / Велпатасвир (100 мг однократно)d (Ингибирование P-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) Итраконазолe Вориконазолe Позаконазолe Изавуконазолe | Эффект на экспозицию кетоконазола не исследовался. *Ожидается:* ↔ Кетоконазол | | | |
| *Наблюдается:* Велпатасвир | ↑ 1,3 (1,0; 1,6) | ↑ 1,7 (1,4; 2,2) |  |
| ***Антимикобактериальные средства*** | | | | | |
| Рифампицин (600 мг 1 раз/сут) / Софосбувир (400 мг однократно)d (Индукция P-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) | Эффект, оказываемый на экспозицию рифампицина не изучался. *Ожидается:* ↔ Рифампицин | | | | Совместное применение противопоказано |
| *Наблюдается:* Софосбувир | ↓ 0,23 (0,19; 0,29) | ↓ 0,28 (0,24; 0,32) |  |
| Рифампицин (600 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир (100 мг однократно) (Индукция P-гликопротеина и ферментов системы цитохрома) | Эффект, оказываемый на экспозицию рифампицина не изучался. *Ожидается:* ↔ Рифампицин | | | |
| *Наблюдается:* Велпатасвир | ↓ 0,29 (0,23; 0,37) | ↓ 0,18 (0,15; 0,22) |  |
| Рифабутин (Индукция P-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Велпатасвир | | | | Совместное применение комбинации противопоказано |
| *Наблюдается:* Софосбувир | ↓ 0,64 (0,53; 0,77) | ↓ 0,76 (0,63; 0,91) |  |
| Рифапентин (Индукция P-гликопротеина и ферментов системы цитохрома) | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир | | | | Ожидается, что совместное применение комбинации софосбувир+велтапасвир с рифапентином может снижать концентрацию софосбувира и велпатасвира, что приведет к снижению терапевтического эффекта комбинации софосбувир+велтапасвир. Одновременный прием не рекомендуется |
| ***Противовирусные препараты для лечения ВИЧ: ингибиторы обратной транскриптазы*** | | | | | |
| Тенофовира дизопроксила фумарат | Комбинация софосбувир+велтапасвир продемонстрировал повышение экспозиции тенофовира (ингибирование P-гликопротеина). Повышение экспозиции тенофовира (AUC и Cmax) составило около 40-80% во время совместного применения комбинации софосбувир+велтапасвир  и тенофовира дизопроксила фумарата/эмтрицитабина в различных схемах лечения ВИЧ. Пациенты, получающие одновременно тенофовира дизопроксила фумарат и комбинацию софосбувир+велтапасвир, должны подвергаться мониторингу на выявление нежелательных реакций, связанных с тенофовира дизопроксила фумаратом. | | | | |
| Эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)c,d | Эфавиренз | ↔ | ↔ | ↔ | Совместное применение комбинации софосбувир+велтапасвир  с препаратами эфавиренз/ эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат ожидаемо снижает концентрацию велпатасвира. Совместное применение комбинации софосбувир+велтапасвир в схемах, содержащих эфавиренз, не рекомендуется |
| Софосбувир | ↑ 1,4 (1,1; 1,7) | ↔ |  |
| Велпатасвир | ↓ 0,53 (0,43; 0,64) | ↓ 0,47 (0,39; 0,57) | ↓ 0,43 (0,36; 0,52) |
| Эмтрицитабин/рилпивирин/тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)c,d | Рилпивирин | ↔ | ↔ | ↔ | Корректировка дозы комбинации софосбувир+велтапасвир или эмтрицитабина/ рилпивирина/тенофовира дизопроксила фумарата не требуется |
| Софосбувир | ↔ | ↔ |  |
| Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↔ |
| ***Противовирусные препараты для лечения ВИЧ: ингибиторы протеазы ВИЧ*** | | | | | |
| Атазанавир, усиленный ритонавиром (300 мг/100 мг 1 раз/сут) + эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)c,d | Атазанавир | ↔ | ↔ | ↑ 1,4 (1,2; 1,6) | Корректировка дозы не требуется |
| Ритонавир | ↔ |  | ↑ 1,3 (1,5; 1,4) |
| Софосбувир | ↔ | ↔ |  |
| Велпатасвир | ↑ 1,6 (1,4; 1,7) | ↑ 2,4 (2,2; 2,6) | ↑ 4,0 (3,6; 4,5) |
| Дарунавир, усиленный ритонавиром (800 мг/100 мг 1 раз/сут) + эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)c,d | Дарунавир | ↔ | ↔ | ↔ | Корректировка дозы не требуется |
| Ритонавир | ↔ | ↔ | ↔ |
| Софосбувир | ↓ 0,62 (0,54; 0,71) | ↓ 0,72 (0,66; 0,80) |  |
| Велпатасвир | ↓ 0,76 (0,65; 0,89) | ↔ | ↔ |
| Лопинавир, усиленный ритонавиром (4×200 мг/50 мг 1 раз/сут) + эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)c, d | Лопинавир | ↔ | ↔ | ↔ | Корректировка дозы не требуется |
| Ритонавир | ↔ | ↔ | ↔ |
| Софосбувир | ↓ 0,59 (0,49; 0,71) | ↓ 0,7 (0,6; 0,8) |  |
| Велпатасвир | ↓ 0,70 (0,59; 0,83) | ↔ | ↑ 1,6 (1,4; 1,9) |
| ***Противовирусные препараты для лечения ВИЧ: ингибиторы интегразы*** | | | | | |
| Ралтегравир (400 мг 2 раза/сут)g + эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)c,d | Ралтегравир | ↔ | ↔ | ↓ 0,79 (0,42; 1,5) | Корректировка дозы не требуется |
| Софосбувир | ↔ | ↔ |  |
| Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↔ |
| Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира алафенамида фумарат (150 мг/150 мг/200 мг/10 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)c,d | Элвитегравир | ↔ | ↔ | ↔ | Корректировка дозы не требуется |
| Кобицистат | ↔ | ↔ | ↑ 2,0 (1,7; 2,5) |
| Тенофовира алафенамид | ↔ | ↔ |  |
| Софосбувир | ↔ | ↑ 1,4 (1,2; 1,5) |  |
| Велпатасвир | ↑ 1,3 (1,2; 1,5) | ↑ 1,5 (1,4; 1,7) | ↑ 1,6 (1,4; 1,8) |
| Элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (150 мг/150 мг/200 мг/300 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)c, d | Элвитегравир | ↔ | ↔ | ↔ | Корректировка дозы не требуется |
| Кобицистат | ↔ | ↔ | ↑ 1,7 (1,5; 1,9) |
| Софосбувир | ↔ | ↔ |  |
| Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↑ 1,4 (1,2; 1,5) |
| Долутегравир (50 мг 1 раз/сут) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут) | Долутегравир | ↔ | ↔ | ↔ | Корректировка дозы не требуется |
| Софосбувир | ↔ | ↔ |  |
| Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↔ |
| ***Лекарственные препараты растительного происхождения*** | | | | | |
| Зверобой продырявленный (Индукция P-гликопротеина и изоферментов системы цитохрома) | Взаимодействие не исследовалось. *Ожидается:* ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир | | | | Совместное применение противопоказано |
| ***Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы*** | | | | | |
| Аторвастатин (40 мг однократно) / Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг 1 раз/сут)d | *Наблюдается:* Аторвастатин | ↑ 1,7 (1,5; 1,9) | ↑ 1,5 (1,5; 1,6) |  | Корректировка дозы не требуется |
| Розувастатин | Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается:* ↔ Софосбувир | | | | Совместное применение комбинации софосбувир+велтапасвир и розувастатина может увеличить концентрацию розувастатина, и таким образом, увеличить риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз, Розувастатин в дозе, не превышающей 10 мг, можно применять с комбинацией софосбувир+велтапасвир |
| Розувастатин (10 мг однократно) / Велпатасвир (100 мг 1 раз/сут)d (Ингибирование OATP1B и BCRP) | *Наблюдается*: Розувастатин | ↑ 2,6 (2,3; 2,9) | ↑ 2,7 (2,5; 2,9) |  |
| Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался *Ожидается:* ↔ Велпатасвир | | | |
| Правастатин | Изучалось только взаимодействие с велпатасвиром. *Ожидается:* ↔ Софосбувир | | | | Корректировка дозы не требуется |
| Правастатин (40 мг однократно) / Велпатасвир (100 мг 1 раз/сут)d (Ингибирование OATP1B) | *Наблюдается:* Правастатин | ↑ 1,3 (1,1; 1,5) | ↑ 1,4 (1,2; 1,5) |  |
| Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался *Ожидается:* ↔ Велпатасвир | | | |
| Другие статины | *Ожидается:* ↑ Статины | | | | Взаимодействия с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не могут быть исключены. При совместном применении с комбинацией софосбувир+велтапасвир следует рассматривать уменьшение дозы статинов, также следует проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций, связанных с приемом статинов |
| ***Наркотические анальгетики*** | | | | | |
| Метадон (поддерживающая терапия метадоном [30-130 мг/сут]) / Софосбувир (400 мг 1 раз/сут)d | R-метадон | ↔ | ↔ | ↔ | Корректировка дозы не требуется |
| S-метадон | ↔ | ↔ | ↔ |
| Софосбувир | ↔ | ↑ 1,3 (1,0; 1,7) |  |
| Метадон | Изучалось только взаимодействие с софосбувиром *Ожидается:* ↔ Велпатасвир | | | |
| ***Иммунодепрессанты*** | | | | | |
| Циклоспорин (600 мг однократно) / Софосбувир (400 мг однократно)f | Циклоспорин | ↔ | ↔ |  | Корректировка дозы не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы циклоспорина и тщательный мониторинг |
| Софосбувир | ↑ 2,5 (1,9; 3,5) | ↑ 4,5 (3,3; 6,3) |  |
| Циклоспорин (600 мг однократно)f/ Велпатасвир (100 мг однократно)d | Циклоспорин | ↔ | ↓ 0,88 (0,78; 1,0) |  |
| Велпатасвир | ↑ 1,6 (1,2; 2,0) | ↑ 2,0 (1,5; 2,7) |  |
| Такролимус (5 мг однократно)f/ Софосбувир (400 мг однократно)d | Такролимус | ↓ 0,73 (0,59; 0,90) | ↑ 1,1 (0,84; 1,4) |  | Корректировка дозы не требуется. В процессе лечения может потребоваться корректировка дозы такролимуса и тщательный мониторинг |
| Софосбувир | ↓ 0,97 (0,65; 1,4) | ↑ 1,1 (0,81; 1,6) |  |
| Такролимус | Эффект, оказываемый на воздействие велпатасвира, не изучался. *Ожидается:* ↔ Велпатасвир | | | |
| ***Пероральные контрацептивы*** | | | | | |
| Норгестимат/этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/0,215 мг/0,25 мг/этинилэстрадиол 0,025 мг) / Софосбувир (400 мг 1 раз/сут)d | Норэлгестромин | ↔ | ↔ | ↔ | Корректировка дозы не требуется. |
| Норгестрел | ↔ | ↑ 1,2 (0,98; 1,5) | ↑ 1,2 (1,0; 1,5) |
| Этинилэстрадиол | ↔ | ↔ | ↔ |
| Норгестимат/этинилэстрадиол (норгестимат 0,180 мг/0,215 мг/0,25 мг/этинилэстрадиол 0,025 мг) / Велпатасвир (100 мг 1 раз/сут)d | Норэлгестромин | ↔ | ↔ | ↔ |
| Норгестрел | ↔ | ↔ | ↔ |
| Этинилэстрадиол | ↑ 1,4 (1,2; 1,7) | ↔ | ↓ 0,83 (0,65; 1,1) |
| **Примечания:**  a Среднее соотношение (90% ДИ) фармакокинетики совместно вводимого препарата с исследуемым лекарственным препаратом в отдельности или в комбинации. Отсутствие эффекта = 1.00.  b Все исследования межлекарственного взаимодействия проводились с участием здоровых добровольцев.  c Принимаемый в составе препарата Эпклюза®.  d Отсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 70-143%.  e Эти препараты относятся к классу, в котором представляется возможным предвидеть подобные случаи взаимодействия.  f Пределы биоэквивалентности/эквивалентности составляют 80-125%.  g Отсутствие ограничений фармакокинетического взаимодействия составляет 50-200% | | | | | |

### 5.3.8. Особые указания

Препарат софосбувир+велтапасвир не следует одновременно применять с другими лекарственными препаратами, содержащими софосбувир.

**Тяжелая брадикардия и блокада сердца (в частности, AV-блокада или синоатриальная блокада)**

Наблюдались случаи жизнеугрожающей тяжелой брадикардии и блокады сердца (в частности, AV-блокада или синоатриальная блокада) при применении софосбувир-содержащих режимов в сочетании с амиодароном. Брадикардия, как правило, возникала в течение нескольких часов или дней, но наблюдались также случаи с более длительным временем ее развития, в основном, до двух недель после начала лечения ВГС-инфекции.

Амиодарон должен применяться у пациентов, которые принимают препарат софосбувир+велтапасвир, только в случае, если другие альтернативные антиаритмические виды лечения не переносятся или противопоказаны. В случае если сопутствующий прием амиодарона считается необходимым, рекомендуется проводить тщательный мониторинг сердечных показателей пациентов в условиях стационара в течение первых 48 ч после начала совместного применения препаратов. После этого сердечный ритм следует контролировать в амбулаторных условиях или самостоятельно пациентом на ежедневной основе в течение не менее двух недель лечения. Ввиду продолжительного Т1/2 амиодарона, мониторинг сердечных показателей также должен осуществляться у пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев и должны начать прием препарата софосбувир+велтапасвир. Всех пациентов, принимающих или недавно принимавших амиодарон, следует предупредить о симптомах брадикардии и блокады сердца (в частности, AV-блокады или синоатриальной блокады) и порекомендовать незамедлительно обращаться за медицинской помощью в случае их возникновения.

**Ко-инфекция ВГС/ВГВ (вирус гепатита В)**

Во время или после приема противовирусных препаратов прямого действия сообщалось о случаях повторной активации вируса гепатита В (ВГВ), некоторые из которых привели к фатальным исходам. Скрининг на выявление ВГВ должен проводиться для всех пациентов перед началом лечения. Пациенты, имеющие сопутствующие ко-инфекции ВГС/ВГВ, имеют риск повторной активации ВГВ, поэтому их состояние следует отслеживать и контролировать в соответствии с действующими клиническими руководствами.

**Пациенты с неудачей лечения терапией по схеме, включающей NS5A**

Клинические данные, подтверждающие эффективность софосбувира/велпатасвира для лечения пациентов, продемонстрировавших отсутствие результатов предыдущего лечения режимом, включающим другой ингибитор NS5A, отсутствуют. Тем не менее, на основании вариантов, связанных с резистентностью к NS5A, обычно наблюдавшихся у пациентов с неэффективностью предыдущего лечения, включающего другой ингибитор NS5A, фармакологии велпатасвира in vitro, а также результатов лечения в исследованиях Фазы 3 с применением софосбувира/велпатасвира у пациентов, ранее не получавших лечение с применением NS5A, и исходно имевших варианты, связанные с резистентностью к NS5A, лечение с применением препарата софосбувир+велтапасвир + рибавирин в течение 24 недель может быть рассмотрено для пациентов с неудачей предыдущего лечения, включающего NS5A, и с высоким риском прогрессирования клинического заболевания при отсутствии альтернативных вариантов лечения.

**Почечная недостаточность**

Данные по безопасности применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1.73 м2) и с терминальной стадией почечной недостаточности, когда необходимо проведение гемодиализа, ограничены. Препарат софосбувир+велтапасвир можно назначать данным группам пациентов (коррекция дозы при этом не требуется) в тех случаях, когда другие возможные варианты терапии не доступны. При использовании препарата софосбувир+велтапасвир в комбинации с рибавирином у пациентов с КК <50 мл/мин необходимо также ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению рибавирина.

**Применение совместно с умеренными индукторами P-гликопротеина или умеренными индукторами изоферментов цитохрома Р450**

Лекарственные препараты, которые являются умеренными индукторами P-гликопротеина и/или умеренными индукторами изоферментов цитохрома P450 (например, эфавиренз, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), могут вызывать снижение концентрации софосбувира или велпатасвира в плазме крови, что может привести к ослаблению терапевтического действия препарата софосбувир+велтапасвир. Совместное применение препарата софосбувир+велтапасвир с такими препаратами не рекомендуется.

**Применение совместно с некоторыми схемами антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции**

Препарат софосбувир+велтапасвир увеличивает экспозицию тенофовира, особенно при совместном применении со схемой лечения ВИЧ, содержащей тенофовира дизопроксила фумарат и фармакокинетические усилитель (ритонавир или кобицистат). Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата на фоне применения препарата софосбувир+велтапасвир и фармакокинетического усилителя не установлена. Потенциальные риски и польза, связанные с одновременным приемом препарата софосбувир+велтапасвир и комбинированного препарата с фиксированными дозами, содержащего элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или с приемом тенофовира дизопроксила фумарата, который назначается совместно с усиленным ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазанавиром или дарунавиром), должны рассматриваться, особенно у пациентов с повышенным риском почечной дисфункции. Пациенты, принимающие препарат софосбувир+велтапасвир совместно с такими препаратами, как элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира дизопроксила фумарат и усиленный ингибитор протеазы ВИЧ, должны наблюдаться на предмет возникновения нежелательных реакций, связанных с тенофовиром. Для ознакомления с рекомендациями по контролю функции почек необходимо обратиться к инструкции по применению препаратов, в состав которых входят тенофовира дизопроксила фумарат, эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат или элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат.

**Применение у пациентов с сахарным диабетом**

У пациентов с сахарным диабетом может отмечаться улучшение контроля глюкозы, что может приводить к симптоматической гипогликемии после начала лечения препаратами прямого противовирусного действия для лечения гепатита C. Следует тщательно контролировать уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, начинающих лечение препаратами прямого противовирусного действия, особенно в течение первых 3 месяцев, и при необходимости менять лекарственную терапию сахарного диабета. Врач, отвечающий за лечение пациента с сахарным диабетом, должен быть проинформирован о начале противовирусной терапии гепатита С препаратами прямого противовирусного действия.

**Цирроз класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт**

Безопасность и эффективность препарата софосбувир+велтапасвир не оценивалась у пациентов с циррозом класса С по классификации Чайлд-Пью-Туркотт.

**Пациенты, перенесшие трансплантацию печени**

Безопасность и эффективность препарата софосбувир+велтапасвир у пациентов, инфицированных ВГС, перенесших трансплантацию печени, не оценивалась. При принятии решения относительно лечения с применением препарата софосбувир+велтапасвир согласно рекомендуемому дозированию, следует руководствоваться оценкой потенциальных рисков и пользы для каждого пациента.

### 5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат софосбувир+велпатасвир не оказывает или оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безинтерфероновые схемы сочетают в себе различные противовирусные препараты прямого действия (ПППД), которые нацелены на основные вирусные белки, участвующие в цикле репликации вируса гепатита С (ингибиторы протеазы NS3/4A (гразопревир, симепревир или паритапревир, усиленный ритонавиром), нуклеоз(т)идные (софосбувир) и ненуклеоз(т)идные (дасабувир) ингибиторы полимеразы NS5B, ингибиторы комплекса репликации NS5A (даклатасвир, ледипасвир, элбасвир, велпатасвир). Комбинации двух или трех ПППД, назначаемые в течение 8–24 недель, достигают показателей устойчивого вирусологического ответа (УВО) более 90% при хорошей переносимости.

Проведенные исследования на животных продемонстрировали высокую безопасность действующего вещества. Официальных исследований токсичности при однократном применении софосбувира и велпатасвира не проводилось При изучении хронической токсичности основные проявления токсичности включали снижение массы тела у животных, повышение уровня билирубина, диарею, изменение лабораторных показателей (повышение уровня альбмина, повышение холестерина, глюкозы), раздражение ЖКТ, нарушение со стороны крови, развивавшиеся только у отдельных видов животных или на фоне достаточно высоких значений экспозиции, не имевших клинической значимости в случае

Вспомогательные вещества, входящие в состав исследуемого препарата, безопасны и хорошо изучены.

Софосбувир+велпатасвир был одобрен в США с 2016 года и применяется для лечения вирусного гепатита С. Долгосрочные исследования софосбувира+велпатасвира не выявили важных сигналов по безопасности или непредвиденных рисков, связанных с длительным применением препарата.

Препарат, в целом, отличается хорошей переносимостью по результатам ряда исследований Фазы 3 ASTRAL, исследований отдельного препарата софосбувира (18 клинико-фармакологических исследований в качестве монотерапии или в комбинации с пэг-ИФН и/или рибавирином), исследований отдельного препарата велпатасвира (9 клинико-фармакологических исследований).

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат софосбувира+велпатасвира (препарат Эпклюза®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

PT-SOVE, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 + 100 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату софосбувира+велпатасвира - Эпклюза®, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг + 100 мг (Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Эпклюза®, имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата софосбувира+велпатасвира позволит снизить цену современной терапии вирусного гепатита С и повысить её доступность.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

Не применимо.

1. EMA. Summary of Product Characteristics Epclusa (Sofosbuvir/velpatasvir). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\_en.pdf [↑](#footnote-ref-1)